248

LA PROTÉINOTHÉRAPIE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 THESE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Etienne CASSAN

Né le 1er Février 1891 à Montauban
Externe des Hôpitaux de Paris
Médecin aide-major de 1re classe

LA PROTÉINOTHÉRAPIE

Président : M. F. WIDAL, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	N.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Bactériologie	BÉZANÇON
Pathologie interne	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	N.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, N.
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LA PERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies infantiles	TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MULON	SICART
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBRÉDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

en témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé THIROLOIX

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a inspiré le sujet de notre thèse, guidé dans notre travail, et qui nous a toujours témoigné toute sa bienveillance au cours de nos études.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur F. WIDAL

Membre de l'Institut

Officier de Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur CHAUFFARD,

Monsieur le Professeur agrégé WALTHER.

Monsieur le Docteur BAUMGARTNER.

Monsieur le Docteur COURTOIS-SUFFIT.

Mousieur le Docteur KLIPPEL.

Monsieur le Docteur FUNCK-BRENTANO.

Monsieur le Docteur LESNÉ,

INTRODUCTION

Dans toutes les recherches qui ont trait à la lutte contre les maladies infectieuses, deux tendances diverses se manifestent opposées presque par leurs conséquences, et n'ayant pas le même nombre de partisans. — L'une est basée sur la spécificité des produits microbiens, d'où découle la spécificité des sérums et des vaccins : c'est la tendance la plus généralement admise. — L'autre repose sur l'utilisation de substances non spécifiques, de protéines ou des protéoses : c'est la tendance suivie par le moins d'adeptes.

Enregistrant ces deux tendances, Sézary, au cours d'une étude sur la vaccinothérapie, donnait ses préférences à la première en fournissant, en faveur de la spécificité rigoureuse, quelques arguments tels que l'inefficacité de la vaccination anti-Eberth seule, contre les fièvres paratyphoïdes, malgré l'étroite parenté de germes.

L'historique de l'évolution des idées et des faits sur cette question primordiale a été fait d'une façon très documentée par Nolf ; nous reprendrons dans quelques-uns de ses détails, l'étude des expériences qui ont conduit certains auteurs à préconiser une méthode thérapeutique

qui consiste à demander à des albumines étrangères ou naturelles, à des protéines, pour les résumer par un mot, de provoquer le choc qui précède la crise de défervescence, dans la plupart des maladies infectieuses. Notre expérience est beaucoup trop insuffisante, tant au point de vue clinique, qu'au point de vue bactériologique, pour nous permettre de faire une étude comparative entre les méthodes thérapeutiques spécifiques : vaccination et sérothérapie — et la méthode non spécifique : protéinothérapie, que nous allons décrire ; nous nous contenterons, au cours de ce travail, d'exposer la méthode, ses résultats entre les mains d'observateurs qualifiés, nous réservant seulement d'apporter une contribution personnelle, sous forme d'observations, pour un des modes assez récents de protéinothérapie : nous voulons parler des injections de lait peptoné ou de lait bouilli, dans un certain nombre d'affections ; c'est cette expérimentation partielle dans le service de notre maître M. Thiroloix qui nous a donné l'idée d'élargir le sujet et de lui fournir une unité en le traitant sous le titre de « Protéinothérapie ».

Mettant en question des problèmes de spécificité, nous nous garderons bien d'y répondre d'une façon formelle, si ce n'est par la parole ou les écrits des maîtres qui ont étudié ce sujet ou qui nous ont guidé dans ce travail.

Nos recherches ont été, du fait des circonstances de guerre, forcément limitées ; les indications bibliographiques qui terminent cette étude sont certainement incomplètes : nous nous en excusons auprès des auteurs dont les travaux n'auraient pas été cités.

DÉFINITION

La protéinothérapie est une méthode thérapeutique où l'on utilise, en vue de leur action, diverses variétés de protéines, que celles-ci soient empruntées aux liquides naturels ou à des substances chimiques. Nous avons substitué au terme habituellement admis de protéosothérapie, celui de protéinothérapie, pour nous permettre d'englober dans le sujet, la thérapeutique par le lait, ce corps étant au point de vue chimique une protéine et non une protéose ; il semble d'ailleurs, qu'au point de vue purement médical, il soit tenu compte de ces distinctions, justifiées seulement par la chimie.

Au cours de cette étude, voici ce que nous envisagerons successivement ; dans un premier chapitre, nous ferons l'historique de la méthode, en regrettant d'ailleurs d'avoir eu recours à une documentation allemande.

Le chapitre suivant sera consacré à l'exposé des diverses protéines utilisées en thérapeutique : c'est la partie chimique ; nous verrons ensuite le mode d'emploi de ces corps, leur posologie et la technique d'après les auteurs ;

Leur mode d'action, surtout entrevu dans diverses hypothèses, sera esquissé dans un autre chapitre ; les indications de cette thérapeutique en groupant les affections dans lesquelles on a utilisé l'une ou l'autre des protéines, formera un paragraphe auquel suivra le chapitre des réactions après le traitement, des contre-indications ; leur action thérapeutique sera enfin précisée en tenant compte de l'impression des auteurs ; l'exposé des observations — les unes empruntées aux divers cliniciens pour les maladies traitées par toutes les protéines autres que le lait — les autres personnelles, ayant trait à l'action des injections parentérales de lait — ou empruntées aux promoteurs de la méthode — terminera ce travail qui, pour avoir une apparence d'unité, doit mettre en relief deux caractères de la méthode :

1° Dans tous les corps employés dans cette thérapie, le principe que nous supposons actif, c'est l'albumine, par sa qualité et sa proportion, ce qui nous permet d'utiliser, en tant que vecteurs d'albumines étrangères, depuis les albumoses, jusqu'au sang total.

2° Vu la non spécificité de cette thérapeutique, on l'a essayée dans les processus morbides les plus divers et le champ de ses indications peut s'agrandir à l'infini.

HISTORIQUE

Les recherches les plus diverses poursuivies sur les vaccinations sont arrivées à imposer une méthode de prophylaxie, aujourd'hui admise par tous. On se demanda ensuite si les vaccins ne pouvaient pas devenir curatifs : c'est la réponse affirmative (?) à cette question qui conduisit à la vaccinothérapie avec le précédent retentissant de la tuberculinothérapie de Koch. Puis vinrent les travaux de Wright, Chantemesse, Widal, Vincent, basés sur le même principe : dans les processus chroniques — tuberculose — dans les processus aigus — fièvre typhoïde, blennorragie, septicémies, furonculoses, infections streptococciques ; on injectait au malade, des cultures stérilisées du microbe causal — soit que ce microbe provînt des cultures conservées dans les laboratoires : c'est le stock vaccin — soit que ce microbe ait été recueilli chez le malade lui-même : c'est l'auto-vaccin, pour les auteurs partisans de la spécificité stricte des anticorps.

Toutes ces recherches reposaient sur la spécificité des infections : on leur opposa les faits cliniques suivants,

qui constituent la première phase qui conduisit à la protéinothérapie.

En 1893, Rumf publia des cas de fièvre typhoïde guéris par des injections de cultures stérilisées du bacille pyocyanique.

En 1894 Metthes remplace la tuberculine par des deutéro-albumoses ou du moins sépare les albumoses qui se trouvaient dans la tuberculine de Koch, et obtient par injections, la même réaction.

Hallopeau et Roger, en 1896, guériront des lupus tuberculeux par injections sous la peau de cultures stérilisées de streptocoques et de bacilles prodigiosus, cependant que Engmar et Mac Garry faisaient disparaître, tout récemment, le lupus érythémateux par injections de cultures typhiques stérilisées.

Von Kraus obtint des succès avec l'hétérobactériothérapie pratiquée systématiquement.

— Nicolle et Blaizot disent avoir amélioré des tuberculeux par des injections de vaccin antistaphylococcique, expériences à rapprocher de celles de Madelaine, qui rendit des lupus plus résistants à la tuberculose, par des injections intra-veineuses de staphylocoques tués, de celles de Medlar, qui augmenta la résistance de souris à l'infection streptococcique, par des injections de lipo vaccin antityphoïdique.

— Se basant sur tous ces faits, en tenant compte de l'action des albumoses, des protéines extraites des bacilles, on eut l'idée d'associer aux injections de corps microbiens, des protéines : c'est ainsi qu'en Angleterre, Culver, en 1917, traita les diverses complications de la

blennorragie par des vaccins contenant gonocoques, méningocoques et colibacilles, mélangés à des deutéro-protéoses, avec un gros succès, alors qu'en Allemagne, Ludke traitait des typhiques par des mélanges de bacilles typhiques et paratyphiques et de deutéro-albumoses et abaissait leur mortalité à 4 %. En Autriche, Miller et Ludke obtiennent des résultats identiques par le même procédé :

Tous ces auteurs — surtout étrangers, on le voit — associaient microbes et protéines.

Certains eurent l'idée de n'avoir recours qu'aux seules protéines. Des auteurs anglais : Jobling, en collaboration avec Bull, Petersen, Eggstein, Manier, Durklin, étudièrent l'action des injections de peptones et de protéoses, élucidèrent leur mode d'action dans les maladies infectieuses, dans les arthrites, aiguës et chroniques, et fournirent le résultat très encourageant de leur thérapeutique.

Les Allemands employaient largement cette méthode s'adressant de préférence aux protéoses, avec Ludke, qui expérimenta dans le typhus ; — au lait bouilli, avec Schmidt, la première injection de lait fut faite en 1915, mais von Pirquet prétend qu'au XVII^e^ siècle, les transfusions de lait auraient été très en vogue en Angleterre, pour être abandonnées à la suite de désastres causés par les embolies graisseuses.

A la suite d'une publication de Schmidt qui généralisa le champ de l'expérimentation avec cette variété de protéine naturelle, cette méthode de traitement se répandit en Allemagne et en Autriche pendant toute la durée de

la guerre, et les publications médicales sont remplies des observations qui relatent l'action des injections parentérales de lait. Les pharmaciens livrèrent le lait bouilli en ampoules de 5 cm_3, et l'on usa couramment de ce médicament, malgré les quelques voix dissonnantes (celle d'Otto Sachles qui relate des accidents d'anaphylaxie après injections), l'ensemble des auteurs allemands ou autrichiens : Müller, Oppenheim, Weiss, Saxl, J. Krausz, Abderhalben, Bachtez, a été favorable à cette méthode.

Très peu répandues en France, les injections de lait furent conseillées par Domec dans les brûlures des yeux causées par l'acide sulfurique, par Thiroloix en octobre 1918 dans le traitement de la grippe, à la Société Médicale des Hôpitaux. Netter rappela à ce propos que ces injections de lait, telles qu'on les préconisait, étaient utilisées en Allemagne.

Si les Allemands utilisent surtout le lait, les Anglais, avec Jobling et ses collaborateurs, les Belges avec Nolf, ont précisé la posologie des injections de peptone. Créateur d'une véritable méthode avec Depage, Nolf a expérimenté largement pendant la guerre et conclu à l'influence heureuse de cette variété de protéinothérapie, sur l'évolution des infections.

Ce court historique ne peut passer sous silence tous les essais de traitement par le sang ou ses parties constituantes ; sérum, plasma, car dans ces cas-là, ces substances agissent, « non pas en tant qu'albumine étrangère, envers laquelle l'organisme réagit avec plus ou moins de violence ». C'est ainsi que Lesné, Brodin et Saint-Girons

ont traité des grippés, des typhiques et des paratyphiques, par des injections intra-veineuses de plasma, que Grigaut et Moutier ont utilisé pour ce traitement le plasma de convalescent, qu'Artaut de Vevey a pratiqué l'hémato-thérapie, par des injections immédiates de sang de saignée, chez des malades atteints de formes graves de grippe. Ces auteurs avaient été précédés dans cette voie par Widal, Abrami et Brissaud qui, en 1913, avaient montré la possibilité d'utiliser en thérapeutique les « chocs anaphylactiques » provoqués par les injections intra-veineuses d'autosérum, soit, autrement dit, par l'introduction dans le milieu humoral, d'antigènes albumineux, empruntés à la grande famille chimique des protéines que nous allons maintenant passer en revue.

ÉTUDE DES PROTÉINES (1)

Que sont les protéines ? On désigne sous ce nom un certain nombre de corps, composés de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote et de soufre, entrant dans la constitution des organismes vivants. Bien que leur composition chimique ne permette pas d'en donner une définition précise, ces corps constituent une famille physiologique et chimique et en partant d'une substance, on passe à la suivante de la même famille.

Parmi les protéines (dont nous ne donnerons que les détails élémentaires), il y a lieu de considérer deux groupes :

Les substances albuminoïdes naturelles ;

Les substances albumineuses dénaturées ou de transformation.

Dans un premier paragraphe, nous étudierons les caractères chimiques des protéines en général, et dans un deuxième, ceux des deux groupes précités.

(1) Pour cette étude, nous avons suivi fidèlement la classification donnée par Arthus.

I. — Toutes les substances albumineuses :

a) donnent sous l'influence de certains agents de destruction, les mêmes produits de décomposition ; les diastases protéolytiques étant, dans l'organisme, un exemple de ces agents destructeurs ;

b) présentent une même série de réactions de coloration :

la réaction xanto-protéique,
la réaction du Biuret,
la réaction de Millon, etc...

c) Ce sont des substances colloïdes, c'est-à-dire ne dialysant pas, et ne pouvant pas être, d'une façon générale tout au moins, obtenues sous forme cristalline, étant précipitées à l'état floconneux ou gélatineux, par l'addition de sels neutres, ayant donc des propriétés identiques à celles des colloïdes minéraux, et ceci n'est pas à négliger pour expliquer leur mode d'action thérapeutique, mais remarquons que ces propriétés colloïdales sont moins accentuées pour les matières albumineuses, qu'elles vont surtout en s'atténuant ; au fur et à mesure de leur désintégration, il semble qu'elles perdent leur caractère colloïdal, pour se rapprocher des solutions salines ; c'est d'ailleurs sur cette atténuation du caractère colloïdal, qu'est fondée la séparation de ces substances. Qu'il nous suffise de rappeler que, s'il est parmi elles des solutions colloïdes typiques, telles que les globulines du sang, il en est d'autres, telle que la peptone vraie, qui fournissent des solutions analogues aux solutions salines, c'est-à-dire dialysables et non opalescentes.

A. — Substances albumineuses naturelles

Ces substances présentent un certain nombre de réactions communes :

1° *Réactions de précipitation*

par les acides minéraux,
par le tannin,
par le réactif de Tanret,
par le sulfate d'ammoniaque, dissous à saturation.

2° *Elles sont coagulables ;*

3° *Elles contiennent deux groupes de substances albumineuses :*

les albumines,
les globulines ; celles-ci totalement précipitées par le sulfate de magnésie dissous à saturation.

Appartiennent à ce groupe de substances albumineuses naturelles : le sang, le lait.

Le sang. — On utilise :

soit le sang dans son ensemble,
soit le plasma,
soit le sérum.

Constitué par un liquide : le plasma, tenant en suspension les éléments figurés suivants : globules rouges, globules blancs et globulines. Retiré des vaisseaux, le sang

coagule assez brusquement : toute la masse gélifiée se rétracte et expulse du liquide transparent, très légèrement jaunâtre : le sérum ; la masse rétractée étant constituée par un réseau fibrillaire, englobant dans ses mailles, les éléments figurés du sang, la substance constituant le réseau étant la fibrine.

Le sérum sanguin est un liquide clair que l'on peut chauffer à 65° environ sans le faire bouillir : il renferme trois substances albumineuses :

Une albumine : le sérum albumine ; deux globulines : le sérum globuline, la fibrino globuline et une protéine : la nucléoprotéine du sérum.

Le lait de vache. — Utilisé comme liquide riche en protéines, est formé du lactoplasma et des globules gras ; il contient trois protéines :

1) une caséine,
2) une albumine : la lactalbumine,
3) une globuline : la lacto-globuline.

La caséine n'est coagulée ni par la chaleur, ni par l'alcool ; la lactalbumine présente les propriétés générales des albumines et notamment de la sérum albumine dont elle ne diffère que par son pouvoir rotatoire.

La lacto-globuline : celles des globulines, entr'autres celles de la sérum globuline dont elle ne semble pas différer, la quantité de caséine, contenue dans le lait de vache est d'environ 4 % : la quantité des substances albumineuses coagulables est beaucoup moins considérable ; elle ne dépasse pas 0,5 % ; la protéine, la plus importante du lait, la plus abondante, celle qui caractérise le

lait et lui communique ses propriétés est la caséine ; les autres protéines, contenues dans le lait devant être mises au second plan.

Notons qu'on pourrait s'adresser à des laits — soit moins riches en protéines : lait de femme, lait d'ânesse, — soit plus riches : lait de chèvre.

B. — Substances albumineuses de transformation

De ce groupe, nous ne signalerons que celles utilisées en thérapeutique.

Ces substances, contrairement aux précédentes, ne sont pas coagulables par la chaleur, sont solubles dans l'eau distillée (sauf les hétéro-protéoses) et leurs solutions peuvent être bouillies sans précipiter.

Elles proviennent de l'action sur les solutions albumineuses naturelles du suc gastrique ou pancréatique à une température convenable ou de la vapeur surchauffée, ou des acides ; suivant le degré de l'action, on obtient une série de produits désignés sous le terme de protéoses. Ces protéoses renferment 2 groupes de substances :

1) les protéoses vraies,
2) les peptones.

1° *Parmi les protéoses vraies*, précipitées de leurs solutions par saturation à l'ébullition par le sulfate d'ammoniaque, sont :

les albumoses : la substance albumineuse primitive étant une albumine,

les hétéro-protéoses :
proto-protéoses,
Deutéro-protéoses, mélanges complexes.

2) *Les peptones*, non précipitées de leurs solutions par le sulfate d'ammoniaque sont des polypeptides à molécules complexes, marquant un stade intermédiaire de la transformation protéique,

Les polypeptides étant eux-mêmes la réunion de plusieurs composés organiques : les acides aminés, qui ont un groupement fonctionnel identique.

MODE D'EMPLOI DES PROTÉINES EN THÉRAPEUTIQUE

Posologie et Technique

Le mode d'emploi de ces substances varie avec chacune d'elles ; les diverses voies d'absorption sont choisies respectivement : intra-veineuses, intra-musculaires et sous-cutanée. La technique, pour l'isolement de quelques-unes est assez compliquée ; nous laisserons, dans ces cas particuliers, la parole aux propagateurs de la médication, à Nolf et à Depage pour la médication peptonée à Lesné, Brodin et St-Girons pour la plasmothérapie, à Thiroloix pour l'emploi du lait peptoné, aux Allemands Schmidt, Muller, Ludke, pour l'utilisation des albumoses et du lait bouilli.

Parmi les liquides albumineux naturels, le sang total est le plus facile à employer. Il suffit de prendre le sang dans une veine, avec une aiguille et une seringue dont les parois sont enduites d'huile de vaseline. On fait avec ce sang une injection quotidienne sous-cutanée de 20 à 40 centimètres cubes de sang, que le sang provienne du

sujet lui-même ou d'une autre personne, ayant eu autrefois la maladie contre laquelle on lutte. Théoriquement, l'apport d'autres corps, à l'aide de ce sang immunisé, serait préférable à l'injection de sang n'ayant pas cette qualité ; des expériences cliniques montrent que souvent le résultat est identique.

Alors que Thiroloix conseille l'injection sous-cutanée, Artaut de Vevey, après une expérience de l'hématothérapie reposant sur 43 cas, conseille de faire l'injection en plein tissu musculaire, avec une quantité de 10 à 15 cm^3 de sang.

Pour le sang total, la posologie oscillerait entre 10 cm^3 et 40 cm^3 d'après les auteurs.

Le plasma, pour devenir agent thérapeutique, doit être préparé ; voici la *technique* suivie par Lesné et ses collaborateurs, qu'ils ont employée lors de leurs essais de plasmothérapie :

« Dans un ballon de 500 cm^3, on introduit 10 cm_3
« d'une solution de citrate de soude à 200 pour 1000. Le
« ballon est obturé par un bouchon de coton, livrant
« passage à un tube de verre de fort calibre, long de
« 10 cm. environ et bouché lui-même au coton. Le tout
« est stérilisé à l'autoclave. Le sang est prélevé au pli du
« coude, avec une aiguille de fort calibre et recueilli
« directement dans le tube de verre du ballon. Agiter le
« ballon pour favoriser le mélange. Le ballon est con-
« servé à la température du laboratoire. Au bout de 6 à
« 24 heures, le plasma surnageant est décanté aseptique-
« ment au siphon et mis en ampoules scellées. On le filtre
« sur coton stérile, au moment de son emploi. Les

« plasmas récemment recueillis donnent les mêmes ré-
« sultats que ceux conservés depuis huit, dix jours et
« davantage ».

L'injection intra-veineuse est la voie de choix ; la posologie serait la suivante : injections de 50 à 200 cm^3, pouvant être répétées trois et quatre fois.

Nous verrons dans un chapitre ultérieur les réactions consécutives à cette thérapeutique.

Ce sérum s'obtient assez aisément après centrifugation du sang obtenu par ponction veineuse ; il suffit de le stériliser par tyndallisation, car il ne supporte pas les températures au-dessus de 65° sans se décomposer.

Le lait — utilisé comme albumine étrangère — est du lait de vache ; la technique et les doses varient en France et en Allemagne.

Les Allemands, avec Schmidt, Müller, Otto Sachls, Ludke, les Autrichiens avec Müller, font bouillir le lait pendant 15 minutes, le répartissent en ampoules (livrées au commerce d'ailleurs) et injectent 5 cm^3 tous les trois jours, par la voie intra-musculaire.

En France, Thiroloix emploie le procédé suivant : il associe une albumine artificielle : la peptone, à une albumine naturelle : la caséine.

Technique : Mettre 10 grammes de peptone sèche dans un litre de lait de vache. Faire bouillir pendant 3/4 d'heure. Filtrer trois fois à froid, pour n'avoir pas de grumeaux. Répartir le lait peptoné dans des tubes. Stériliser à l'autoclave pendant une demi-heure à 110°. La stérilisation à froid à la bougie serait préférable.

Ainsi préparé, ce lait peptoné est injecté dans le tissu musculaire, dans la région fessière, sur la ligne de Smirnoff aux doses suivantes :

10 à 20 cm³, injections susceptibles d'être répétées tous les jours ou tous les deux jours.

Parmi les substances albumineuses de transformation : 2me groupe de protéines, la posologie des albumoses, des deutéro-protéoses n'est pas très précisée, car les auteurs allemands qui ont surtout fait ces essais, injectaient presque toujours des mélanges microbiens et de protéoses.

C'est ainsi que Ludke traita 28 malades atteints de fièvre typhoïde avec un mélange de bacilles typhiques et paratyphiques et de deutéro-albumoses, que Miller et Lusk obtinrent les mêmes succès. Pas plus que Ludke, que Miller, l'auteur anglais Culver, après avoir relaté des succès par des injections de protéoses, ne précise leur posologie.

Il n'en est pas ainsi pour les peptones, dont le mode d'emploi, les réactions, ont été très bien étudiés par Jobling, par Nolf et Depage, à qui nous emprunterons la technique de cette médication, en faveur de laquelle eux ou leurs collaborateurs ont apporté, au cours de la guerre, bien des observations.

Technique : se procurer une peptone pour bactériologie sans odeur et aussi pure que possible. Faire une solution à 10 pour 100 dans de l'eau stérilisée. Chauffer à 120°. Des flocons se précipitent, filtrer à chaud, mettre cette solution en ampoules de 10 cm³, que l'on stérilise

à nouveau à l'autoclave. Les ampoules scellées se conservent très bien.

La peptone en solution s'emploie :

Soit en injections intra-veineuses, nous verrons ses dangers ; il y aura lieu de les pratiquer avec lenteur, l'injection de 10 cm^3 demandant 3 à 5 minutes, en surveillant attentivement le pouls et la face du sujet ;

Soit en injections sous-cutanées, aux mêmes doses ; il faut prendre la précaution d'introduire l'aiguille d'abord et de s'assurer qu'il ne vient pas de sang, avant d'injecter la peptone. Si la première injection est bien supportée, on jeut injecter, dès le lendemain, 10 cm^3 de la solution à 10 %.

INDICATION DE LA PROTÉINOTHÉRAPIE

Le cadre de la protéinothérapie est assez large, par suite de son absence de spécificité : les réactions biologiques qui suivent son emploi, nous le verrons, déterminant un ensemble de symptômes analogue à celui des maladies infectieuses, il est naturel que l'on ait songé à l'utiliser d'abord dans les maladies infectieuses, en tenant compte de l'adage : « *similia similibus* », sur lequel repose l'homéopathie ! Fièvre, herpès et leucocytose, constituent une triade presque toujours rencontrée au cours des maladies infectieuses ; c'est la même que l'on retrouve après l'introduction dans l'organisme de protéines étrangères. Parmi les maladies infectieuses, les expériences ont porté sur la fièvre typhoïde, les fièvres paratyphoïdes, le typhus exanthématique, la grippe, la tuberculose, l'érysipèle et les fièvres éruptives.

La fièvre typhoïde. — Malgré le nombre considérable de traitements essayés contre cette affection, le pourcentage de mortalité est toujours resté à peu près le même depuis l'introduction en thérapeutique de la méthode de Brandt.

Cependant, dans un article du *Journal médical français*, consacré à la vaccinothérapie, Rathery apportait un nombre considérable d'observations et concluait à l'influence heureuse de la vaccinothérapie sur la marche de la maladie.

Parmi les protéines ordonnées, nous trouvons la peptone, employée en injections intra-veineuses par Nolf avec quelque succès. (Voir plus loin : L'action dans cette affection.)

Des mélanges de protéoses et de bacilles typhiques ;

Dans 40 pour 100 des cas, la maladie se termina brusquement par crise, ou rapidement, par une courte lysis. (Miller et Lusk) ;

Des mélanges d'albumoses et de bacilles typhiques et paratyphiques :

Sur 23 typhiques traités par cette méthode, un seul succomba ;

Le sérum provenant du malade lui-même : dans quelques cas de fièvre typhoïde, Widal, Abrami et Brissaud, obtinrent la guérison rapide de l'infection, avec disparition des bacilles circulant dans le sang ;

Le plasma provenant du malade lui-même :

La défervescence serait beaucoup plus rapide à la suite de ces injections intra-veineuses ;

Le lait bouilli en injections intra-musculaires : Müller apporte des observations favorables. Schmidt relate un cas où l'évolution d'une typhoïde, avec hémorragies intestinales fut très heureusement influencée : arrêt des hémorragies, défervescence brusque et apyrexie. (Voir observation n° 32.) Mais des expériences portant sur un

nombre considérable de cas manquent. Personnellement, nous n'avons jamais essayé le lait peptoné ou bouilli, au cours de la fièvre typhoïde.

Les fièvres paratyphoïdes A. et B. — Les expériences en série manquent également.

Seuls ont été choisis, comme vecteurs de protéines, l'autoplasma (cas favorables de Lesné), le plasma provenant de malades convalescents ou le sérum, soit autosérum, soit sérum d'individu immunisé, et dans ce dernier cas, l'idée qui présidait à cette thérapeutique reposait sur l'action spécifique des anticorps ainsi fournis.

Les albumoses et protéines n'ont été essayées que mélangées à des bacilles paratyphiques : c'est une méthode, en tout semblable à la tuberculinothérapie de Kock : association de bactério et de protéinothérapie. Les injections de lait furent conseillées par Paul Saxl, qui traita 4 cas de paratyphoïde avec succès.

Le typhus. — Lors de la grande épidémie de typhus qui sévit en Allemagne en 1915 et décima nos camps de prisonniers, on eut recours à l'injection de protéines, sous forme d'albumoses, et Ludke, qui généralisa ce traitement, apporta des statistiques très favorables.

— Sous forme d'injections intra-musculaires de lait bouilli : dans 26 cas de typhus, Saxl réduisit la mortalité, prétendit que tous les cas de typhus étaient justiciables de cette méthode, sauf ceux où la faiblesse de cœur était extrême ; une myocardite aiguë serait pour lui la seule contre-indication.

La grippe. — Lorsqu'on assista à la multiplicité des formes graves de la grippe, pendant l'épidémie de 1918-1919, un grand nombre de traitements fut indiqué ; nous retiendrons tous ceux préconisant l'introduction d'albumines étrangères pour réveiller les défenses de l'organisme.

C'est Thiroloix qui, le premier, préconisa les injections de lait dans le traitement de la grippe : associé à l'eucalyptus en lavements, frictions et inhalations, le lait peptoné lui parut avoir les plus heureux effets sur l'évolution des formes graves de la grippe.

La grippe, dit-il, traitée dès les premiers accidents, lorsque la fièvre atteint et oscille autour de 40°, cède rapidement en six à huit jours à ce traitement.

Dans la plupart des observations que nous apportons, l'on avait affaire à des formes graves de grippe, avec complications pulmonaires, soit foyers pneumoniques — Observations I, III, V, VI — soit foyers multiples de broncho-pneumonie — observation VII ; l'évolution a été écourtée, la défervescence s'est produite plus tôt que chez les grippés traités par les méthodes habituelles, et la terminaison a été favorable. Nous reprendrons en détail d'ailleurs l'étude analytique des effets constatés.

Expérimenté à la suite de la communication de Thiroloix, ce traitement ne donna pas beaucoup de résultats à Florand et à Netter. Ce dernier auteur fit remarquer que l'innocuité de la méthode n'était pas absolue, « car elle pouvait s'accompagner de réactions très violentes, analogues à celles qui succèdent aux injections de sérum sanguin ». Ces mêmes auteurs, après avoir injecté, chez

des grippés atteints de complications, du sérum antipneumococcique et du sérum antistreptococcique, se demandent si les sérums agissent, en raison de leurs anticorps spécifiques ou simplement du fait de leur teneur en protéines hétérologues (Netter) et l'un d'eux attribue les résultats satisfaisants obtenus à la simple action du sérum, plutôt qu'à sa teneur en anticorps. Les succès thérapeutiques obtenus, en admettant cette hypothèse, seraient à inscrire en faveur de la protéinothérapie.

La sérothérapie, ou plutôt l'injection du sérum de sujets antérieurement atteints de grippe, a été expérimentée par Thiroloix, alors que les injections intraveineuses de plasma — soit plasma de convalescent (Grigault et Moutier) — soit autoplasma ou plasma d'homme normal (Lesné, Brodin et St-Girons), écourtaient la durée de la grippe.

L'hémothérapie, c'est-à-dire l'injection du sang complet citraté, recommandée par Ribadeau-Dumas et Sergent, a permis à Artaut de Vevey de fournir une statistique de 43 cas de grippe dont 14 avec broncho-pneumonies doubles, avec 2 décès seulement.

Nous n'avons pas observé de grippes, traitées par des injections de peptone pure.

La tuberculose. — C'est dans la tuberculose que Koch fit la première tentative de la méthode que nous décrivons. La tuberculinothérapie, dans laquelle on injecte à la fois des toxines bacillaires et des peptones, ne sera pas envisagée, bien qu'elle semble avoir encore quelques indications, d'après les conclusions de Sézary.

Les injections de lait ont été faites par les Allemands dans des cas de tuberculose (Schmidt), mais il semble que cet auteur se soit contenté d'étudier les réactions biologiques : hyperthermie momentanée, frissons, consécutives à l'introduction des albumines, sans préconiser d'une façon quelconque son emploi thérapeutique. Jamais nous n'avons trouvé relatée une amélioration quelconque, à la lecture des observations de l'auteur allemand.

Les essais d'autosérothérapie, avec du sérum rendu le plus hétérogène possible par un séjour à l'étuve à 38° de vingt-quatre heures, ne donnèrent à Widal aucun résultat dans la tuberculose, alors que nous l'avons vu, dans la fièvre typhoïde, il y eut des cas heureux, et même dans un cas de cancroïde de la face.

L'érysipèle de la face. — La protéinothérapie a été expérimentée à l'aide des injections de peptone par Nolf, qui a guéri des formes d'érysipèle grave, après 2 injections. Toutes les streptococcies généralisées ont d'ailleurs bénéficié de cette médication ; les nombreux blessés traités à l'ambulance de l'Océan, en Belgique, au cours de la guerre, porteurs de complications streptococciques, malgré les débridements ou excisions, furent traités par des injections intra-veineuses de peptone. Nous fournissons une observation typique : celle citée par Potel. Sur six cas de streptococcies, Nolf a ainsi pu obtenir cinq guérisons.

Enfin Schmidt et quelques Autrichiens employèrent

le lait bouilli, mais nous n'avons pu retrouver des observations pour cette affection.

Les fièvres éruptives. — Dans la rougeole et la scarlatine, l'injection de sérums a été pratiquée : que l'on ait eu recours au sérum de convalescents ou à celui de malades ayant eu autrefois une de ces affections (Ribadeau-Dumas), elle a entraîné la diminution de la durée de la maladie, et arrêté le processus hémorragique dans les formes hémorragiques [par un mécanisme que nous étudierons en détail, parce qu'il semble être commun à toutes les albumines hétérogènes].

Des rougeoles graves avec broncho-pneumonies furent guéries par des injections de peptone à la suite de 2 injections : dans les scarlatines, Nolf eut le même résultat.

Tout le groupe des *maladies hémorragiques*, des affections où l'examen du sang révèle des troubles de son état histologique ou chimique, relève particulièrement de la protéinothérapie par un mécanisme que nous allons essayer de préciser.

Dans ces affections :

Hémoglobinurie paroxystique,
Leucémie,
Anémie pernicieuse,
Hémophilie,
Purpuras,

des hémorragies surviennent, soit à titre de symptômes, soit à titre de complications : c'est surtout contre elles que se portent les efforts de la thérapeutique. L'examen chimique du sang a montré que la pathogénie de ces hé-

morragies s'expliquait par la diminution de la coagulabilité sanguine ; il y a donc intérêt à obtenir une augmentation de cette coagulabilité. Or les travaux de Widal, Abrami et Brissaud ont montré qu'à la suite des injections premières d'albumines hétérogènes, effectuées à doses suffisantes, la coagulation du sang était profondément altérée : on peut constater, disent-ils, « soit son incoagulabilité plus ou moins complète, soit au contraire, son hypercoagulabilité, et dans ce dernier cas, il n'est pas rare de rencontrer, en outre, le phénomène de la fibrinolyse, ou redissolution du caillot ». Mais, comment pouvoir obtenir l'un ou l'autre de ces effets : l'hypercoagulabilité, ayant un gros intérêt thérapeutique et l'hypocoagulabilité, étant néfaste au cours de l'injection de protéines ? En variant la vitesse de l'injection, a prouvé Nolf, à la suite d'expériences sur les animaux : une injection intraveineuse rapide rendra le sang incoagulable, alors qu'une injection sous-cutanée ou intra-musculaire, qu'une injection intra-veineuse, faite dans plusieurs minutes entraînera l'hypercoagulabilité que l'on recherche dans les processus hémorragiques ; en variant les doses a-t-il ajouté, dans la suite, des doses faibles ayant l'effet des injections rapides, et les doses plus fortes, celles conseillées dans la pratique, possédant celui des injections lentes.

Ces faits, d'ailleurs, ne sont pas à envisager aussi simplement — pour certains auteurs — Dufour et Crow, l'hypercoagulabilité serait obtenue grâce au choc anaphylactique ; ce serait une raison pour utiliser en thérapeutique ces chocs anaphylactiques et c'est ainsi

qu'ils apportèrent à la Société Médicale des Hôpitaux, un cas de purpura hémorragique, guéri par des injections de peties doses de sérum antidiphtérique réalisant chaque fois, un choc anaphylactique, avec hypercoagulabilité bienfaisante(vérifié par les procédés classiques de Hayem, de Vierordt et de Brissaud). Mais ne peut-on pas arriver à obtenir cette hypercoagulabilité, tout en évitant au malade les accidents anaphylactiques complets ? Widal, Abrami et Brissaud, après s'être posé la question, y répondirent affirmativement, car, ont-ils dit, « au cours des états anaphylactiques observés chez l'homme, les deux ordres de phénomènes qui constituent le choc anaphylactique, d'une part, les symptômes cliniques, tels que l'urticaire, la fièvre, les vomissements, la dyspnée — d'autre part, les modifications sanguines : troubles de la coagulation, leucopénie, chute de la pression artérielle, diminution de l'index réfractométrique du sérum, constituant « la crise hémoclasique de Widal », se succèdent ; or, c'est la crise hémoclasique, la seule à utiliser en thérapeutique, qui est la première manifestation, et parfois, la seule des modifications entraînées par le passage de l'antigène albumineux dans le sang. Par l'auto-sérothérapie, Widal a montré que l'on évitait le groupe des phénomènes indésirables. P. Emile Weil s'est rangé à cet avis ; c'est justement cette variété de protéinothérapie que ces auteurs ont pratiquée avec succès, au cours des affections du sang que nous avons énumérées.

La technique suivante est recommandée par Widal : « On laisse la coagulation s'effectuer à la température

« ordinaire, l'autolyse est réduite au minimum ; le « sérum, recueilli dans ces conditions, est injecté au « porteur, quelques heures après, ne détermine plus « aucun malaise, aucune sensation anormale : il n'y a « plus de choc ».

L'autosérothérapie, ainsi pratiquée, mettant à l'abri de manifestations anaphylactiques, pouvant être répétée, à toute reprise de la maladie, a été expérimentée par Widal, dans 3 cas d'hémoglobinurie paroxystique avec 3 succès, dans 2 cas d'hémophilie avec 2 succès, conseillée dans les cas de purpura, par P. Emile Weil, dans les cas d'hémophilie : — où il fait soit une injection sous-cutanée unique de 20 à 30 cm^3 de sérum, soit une cure prolongée sérique, grâce à laquelle, par des injections de sérum humain, répétées tous les deux ou trois mois, il obtint la guérison clinique de cinq grandes hémophiles

Cependant d'autres auteurs s'adressaient pour obtenir ces modifications sanguines, sans crainte d'accidents anaphylactiques, à d'autres protéines : Nolf à la peptone, Schmidt et les Autrichiens au lait bouilli.

Dans les cas d'hémophilie, d'hémoglobinurie paroxystique « *a frigore* », Nolf remplace les injections de sérum par des injections intra-musculaires de peptone ; dans l'hémoglobinurie, le sérum de cheval immunisé contre l'hémolysine sérique est remplacé par l'auteur belge, par la peptone en injection sous-cutanée ou intra-musculaire.

Le groupe des maladies du sang a fourni aux Allemands une large expérimentation pendant la guerre, car le nombre d'observations ayant trait à des cas d'ané-

mie pernicieuse progressive est considérable dans leur littérature médicale ; on ne s'étonne pas d'y lire souvent l'histoire clinique de prisonniers russes ou français, lorsqu'on se souvient qu'une alimentation défectueuse et insuffisante et le surmenage physique constituent les principales causes de cette affection, rare dans les circonstances normales.

Dans des cas d'hémophilie, de purpura hémorragique, d'anémies pernicieuses, leurs auteurs, à la suite d'injections de 5 cm³ de lait bouilli ont pu arrêter les hémorragies ; nous fournissons des observations de Schmidt sur ce sujet.

Aucune recherche, concernant les modifications de la coagulabilité sanguine consécutives à l'introduction parentérale du lait, n'a été retrouvée dans les journaux allemands de la guerre.

Les maladies vénériennes constituent une indication à la protéinothérapie : c'est dans la blennorragie et dans ses complications que les observations sont les plus nombreuses. De toutes les protéines, on n'a guère retenu en Allemagne que le lait bouilli : nous apportons de nombreuses observations de Schmidt, de Müller qui ont obtenu des succès à l'aide de cette méthode ; nos observations personnelles visent également des cas d'arthrite blennorragique (Voir observation n° XII).

La blennorragie, elle-même, traitée par des injections intra-musculaires de lait bouilli aux doses croissantes de 5 cm³, 6 cm³ et 8 cm³, faites à deux jours d'intervalle, n'a pas été guérie : les résultats sont nuls, d'après Weiss,

alors qu'au contraire, toutes les complications de la blennorragie : arthrites, ophtalmies, sont très heureusement influencées. On peut se demander par quel mécanisme peut agir le lait bouilli, et chercher à décider s'il y a lieu d'employer au cours de ces affections, une autre médication que la vaccinothérapie gonococcique, qui déjà, entre les mains de Florand et de Malleterre, donnait des succès en 1914, succès confirmés depuis par bien des observateurs. — Le mode d'action du lait dans ces cas-là est assez obscur : nous essaierons de schématiser les hypothèses émises à ce sujet. L'idée de renoncer aux bénéfices de la vaccinothérapie n'est venue qu'à bien peu d'auteurs, mais la plupart ont constaté que l'association lait et vaccin était plus fertile que le vaccin isolé. C'est un exemple de ce que peut être la protéinothérapie dans les affections où la vaccinothérapie a une valeur incontestée.

C'est ainsi que Weiss obtint de très bons résultats dans le traitement des complications de la blennorragie par des injections intra-musculaires de 10 cm^3 de lait, faites tous les 3 jours ; il constata une disparition des douleurs quelques heures après la 1re ou la 2e injection, dans les arthrites, et la durée du traitement ne dépassa pas quinze jours ; par l'association à ce traitement d'injections d'un vaccin antigonococcique, les effets lui parurent encore plus rapides.

Notre expérience personnelle, réduite à quelques cas d'arthrites blennorragiques, mono ou biarticulaires, voir observations XI et XII, nous a montré une évolution particulièrement heureuse; des formes pseudophlegmoneuses

datant de plusieurs semaines, avec leur cortège habituel de douleurs violentes et d'impotence fonctionnelle ont été guéries ou très améliorées, à la suite de deux ou trois injections de 10 cm^3 de lait peptoné, suivant la méthode de Thiroloix et plusieurs injections de Dmegon. La conjonctivite blennorragique est une des affections le plus souvent traitées par ce moyen en Allemagne. Müller cite des cas de conjonctivite de cette nature guéris en trois jours après deux injections de lait. Nous n'apportons qu'une observation, d'ailleurs favorable, mais qui ne nous permet pas de généraliser.

Dans toutes ses complications blennorragiques, Nolf continue à donner ses préférences aux injections de peptone : les arthrites pseudo-infectieuses, céderaient d'après lui, aussi vite, qu'à l'aide, soit de la vaccinothérapie, soit des injections de lait. S'il est normal d'avoir songé à une nouvelle thérapeutique en ce qui concerne les groupes de maladies que nous venons de décrire, en l'absence d'une médication vraiment spécifique, il est un peu plus paradoxal, de voir la protéinothérapie, conseillée dans une des affections où il est classique d'affirmer le rôle primordial du médicament spécifique : nous voulons parler du *rhumatisme articulaire aigu* et de son médicament : le salicylate de soude.

A cela, il a été répondu, que malgré son action indéniable, le salicylate de soude n'arrivait pas toujours à supprimer rapidement les vives douleurs, des formes aiguës et généralisées, pas plus qu'à entraîner des défervescences brusques ; il semble que les injections, soit de peptone, soit de lait parachèvent l'action du médicament.

Nolf a soigné une série de malades atteints de polyarthrite rhumatismale aiguë, par des injections intraveineuses de peptone ; nous rapportons quelques-unes de ses observations : la défervescence brusquée, la disparition rapide des douleurs sont des caractères que nous avons retrouvés en traitant d'autres rhumatisants par l'albumine à laquelle mon Maître Thiroloix donne ses préférences : le lait peptoné. (Voir observations de Nolf et observations personnelles n° XIV.)

Dans tous ces cas, il y avait association des deux médications : celle au salicylate et celle par le lait. La série des affections où la protéinothérapie est indiquée est-elle terminée ? Oui, si l'on met à part toutes les maladies des yeux : iritis, irido-cyclites, ophtalmies, etc..., où les injections intra-musculaires de lait ont été essayées avec succès par les Allemands.

Dans toutes les opérations portant sur l'œil : opérations de la cataracte, iridectomies, énucléations, résections du nerf optique, les Allemands ont fait, à titre prophylactique des injections de lait. Müller donnait, pendant 10 jours, 4 injections de 8 cm^3 de lait, en vue, dit-il, d'éviter les accidents d'infection ; vu le grand nombre d'observations fournies par cet auteur (il a fait plus de 1.000 injections de lait bouilli) nous croyons devoir citer les conclusions auxquelles il arrive : « Les in-
« jections de lait n'entraînent pas d'accidents d'anaphy-
« laxie (nous citerons des observations contraires, où les
« accidents anaphylactiques ont été des plus nets) ; peu-
« vent être faites partout, par n'importe qui. Les succès

« dus à cette méthode sont des plus nombreux et doivent « être mis en relief ».

En France, les injections parentérales de lait dans les affections oculaires ont été employées par Domec, mais seulement dans les brûlures oculaires par gaz ou liquides enflammés et dans les plaies infectées avec irido-chorïdites infectieuses. Le lait agit, dit cet auteur, à la façon des sérums spécifiques.

Théoriquement, il n'y a pas de raisons pour limiter le champ d'expériences de la protéinothérapie : nous n'avons énuméré que les affections où des résultats ont été obtenus : nous nous contenterons de signaler les essais d'application de cette méthode dans le cancer, la tuberculose, les affections parasyphilitiques (Schmidt) sans aucun succès. Nous mettons à part le cas presque unique semble-t-il de Widal où un cancroïde fut guéri par l'autosérothérapie.

MODE D'ACTION DES PROTÉINES

Toutes les fois qu'un auteur s'est adressé à la protéinothérapie, il s'est demandé par quel mécanisme agissaient les substances non spécifiques, comme les protéines. A cette question théorique du plus haut intérêt, il n'a été répondu jusqu'ici, que par des hypothèses : certains observateurs mettant au premier plan, telle ou telle conséquence de l'injection d'albumines étrangères et lui attribuant toute l'action thérapeutique ; d'autres, le plus grand nombre, reconnaissant que le mécanisme, dans l'état actuel de nos connaissances, est des plus obscurs.

Nous envisagerons successivement les diverses hypothèses :

1° L'inspection de protéines augmente la proportion des anticorps contenus dans le sang.

En faveur de cette hypothèse, s'inscrivent les expériences de Ichikawa, Müller, Jobling, qui ont établi que l'injection des protéines, chez les malades atteints d'une maladie infectieuse, augmentait cette proportion. Schmidt, après avoir étudié les réactions humorales consécutives aux injections de lait, croit à la formation

d'anticorps, et a constaté que dans toutes les affections du sang où il y a insuffisance de la production d'anticorps — soit dans les cas d'anémie pernicieuse progressive, de leucémie, l'injection d'albumines étrangères provoquait un accès thermique exceptionnellement intense ; cet auteur pense d'ailleurs qu'il y a une proportion entre le degré de la réaction thermique après l'injection et celui de la formation d'anticorps. « Ce mécanisme est analogue à celui qui explique l'heureuse influence des maladies fébriles intercurrentes sur la marche des dermatoses ou des infections chroniques ». Mais cette manière de voir ne rend pas compte de tous les faits observés.

2° Cette médication, a-t-on dit, augmente le nombre des leucocytes et c'est ainsi qu'elle agirait : ce serait un cas particulier de médication leucogène dans les maladies infectieuses et les infections d'ordre chirurgical, à rapprocher de la médication par les médicaments leucogènes énumérés par Audain dans sa thèse, qu'il classe par ordre d'efficacité croissante : les métaux colloïdaux, le nucléinate de soude et l'essence de térébenthine.

Dans quelles proportions augmente-t-elle le nombre de leucocytes ? Les réactions leucocytaires après les injections de lait, très étudiées par Schmidt, permettent de distinguer trois types, marqués par :

Soit de la leucocytose : c'est là le type de beaucoup le plus fréquent ; les leucocytes commencent à augmenter aussitôt après l'injection : c'est très rarement que l'on observe, au début, une légère diminution ; à ce stade suit une chute qui ne fait que s'aggraver dans les jours

qui suivent, au point de faire baisser le chiffre des leucocytes au-dessous du chiffre initial, trois ou quatre jours après l'injection.

Soit de la leucopénie : ce type s'observant dans les seuls cas où la leucocytose préexistait aux injections, soit de la mononucléose : très rarement.

En admettant que la résistance de l'organisme dépend du nombre et de la qualité des leucocytes, on doit tendre à en augmenter le nombre et à modifier leur qualité ; l'injection d'albumines hétérogènes augmente le nombre dans des proportions considérables (de 3.000 globules blancs, le chiffre passe en général à 11.000 dans ses observations) et peut-être aussi, c'est là une hypothèse de Thiroloix, modifie-t-elle leurs propriétés phagocytaires ; c'est ce qu'il appelle dans une expression imagée « faire de la culture physique du leucocyte ».

Mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'importance de ce rôle attribué aux leucocytes. Nolf fait remarquer que cette augmentation est légère (après les injections de peptones et que l'influence des leucocytes, si elle est réelle, doit être mise au second plan. Cet auteur se rangerait plutôt à l'hypothèse suivante de Jobling :

3° La protéinothérapie agit par l'intermédiaire des ferments contenus dans le sang.

Sur ce chapitre particulièrement difficile, nous nous bornerons à citer Jobling : après l'injection de protéines ou de protéoses, on trouve dans le sang deux ordres de ferments : des protéases et des éthérases, tous deux incapables d'agir sur les bactéries, mais susceptibles de dé-

truire, par leurs propriétés, soit hydrolisantes, soit dissolvantes des graisses, les toxines qui en dérivent.

4° Il serait intéressant de chercher si la quantité des albumines du sang, toujours diminuée au cours de maladies infectieuses, comme l'a démontré St-Girons dans sa thèse, n'est pas modifiée par l'introduction, par une voie quelconque, des protéines.

5° Le mode d'action n'a été élucidé que partiellement en ce qui concerne son action hémostatique indéniable.

Nous l'avons expliqué au chapitre des indications. Signalons en outre que toutes les protéines utilisées : sérum, plasma, albumoses, peptones, lait bouilli, lait peptoné, ne sont pas bactéricides, la plupart au contraire ont une composition se rapprochant de milieux de culture utilisés en bactériologie ; c'est là une différence qui oppose les protéines aux métaux colloïdaux. Bien que par ailleurs, la réaction produite par les injections de protéines soit analogue à celle due à l'emploi des métaux colloïdaux, comme l'a montré Nolf, le mécanisme de l'action des premiers agents est des plus complexes, et impossible à définir actuellement ; ils agiraient en exaltant les formes de la défense organique, par un moyen obscur ; c'est à une conclusion de ce genre qu'est arrivé Widal, lorsqu'il écrit que toutes ces substances non spécifiques semblent agir en troublant toutes l'équilibre colloïdal du plasma sanguin, et en provoquant de cette manière, une réaction plus ou moins violente des appareils régulateurs de cet équilibre qui entraîne au cours des maladies aiguës, ce qu'il appelle « une sorte de crise anticipée ».

RÉACTIONS APRÈS LE TRAITEMENT ET EXPÉRIMENTATION

Ce n'est pas impunément que l'on injecte dans le milieu humoral des albumines étrangères, de quelque ordre qu'elles soient. Avant de s'adresser à l'homme, l'expérimentation sur l'animal avait montré aux physiologistes, les conséquences humorales de cette injection.

Arthus, injectant dans les veines du chien une solution de protéoses, rendit le sang non spontanément coagulable et obtint à la centrifugation les globules et le plasma peptoné. Nolf reprit ces expériences et montra que ces conséquences variaient avec la vitesse de l'injection et la dose injectée : toujours chez le chien, il arriva à des résultats opposés en ce qui concerne la coagulabilité sanguine, suivant la vitesse ou la lenteur ; nous l'avons déjà vu. On constata aussi que les peptones étaient douées d'une notable toxicité et, en répétant pendant deux ou trois mois, les injections sous-cutanées de peptone, Wells a vu se développer une cirrhose hépatique. Ces expériences démontrèrent aussi qu'au fur et à mesure de leur

dissociation, les peptones voyaient leur toxicité diminuer ; des expériences faites sur le lapin avec des injections intra-veineuses de peptones et d'acides aminés ont montré que la toxicité est dix fois moins marquée avec les acides aminés qu'avec les extraits peptoniques : si l'on injecte au chien des produits peptonés, on a de l'hypotension, alors que si l'on prend des acides aminés, la pression n'est pas modifiée. Par l'utilisation de ces acides aminés, il serait peut-être possible d'atténuer les réactions nocives qui apparaissent au cours du traitement. Schmidt a fait des expériences sur le chien et le lapin, avant de généraliser la méthode des injections de lait et a constaté, en même temps qu'Abderhalden que l'injection déterminait chez les animaux, une réaction locale, marquée par de la rougeur et de l'œdème. Ces auteurs sont avares de détails en ce qui concerne la réaction générale ; s'attachant presque exclusivement aux modifications thermiques ou globulaires, consécutives aux injections de lait, ils n'ont pas élargi la question, au point de lui donner l'ampleur que semblent, au contraire, lui accorder les expériences de notre maître Thiroloix.

Ces expériences ont eu un point de départ bien différent : l'idée qui y a présidé n'est pas du tout la même que celle qui a conduit les Allemands à se servir du lait. Après de nombreuses recherches, exposées dans la thèse si documentée de son élève Mlle Gillot, il était arrivé aux constatations suivantes : « Des souris reçoivent la dose mortelle de culture typhique (V gouttes de culture de 24 heures en injections intra-péritonéale) et du sérum antityphique ». Toutes meurent.

C'est alors que Thiroloix, ignorant, à cette date, les travaux allemands, eut l'idée de modifier la capacité de résistance de l'animal au point de lui permettre une survie, par l'introduction d'une albumine hétérogène. Restait à trouver cette albumine, qui devait remplir certaines conditions : être facile à se procurer entre autres ; c'est alors qu'il eut recours à une source d'albumine à la portée de tous : au lait de vache, albumine naturelle, à laquelle il associa l'albumine artificielle de transformation qui est la peptone, cela après des tâtonnements, des essais sur d'autres substances, riches en principes albumineux, ou sur d'autres variétés de lait, comme le lait de femme. Dans une première série d'expériences, il injecta du lait peptoné à des souris saines, et il constata que, si la plupart résistaient bien, quelques-unes mouraient. C'est avec le sang de ces souris ayant résisté à l'injection de lait peptoné (de 2 cm^3 en intra-péritonéale) qu'il procéda à la deuxième série d'expériences. Dans celle-ci, des souris reçoivent la dose typhique mortelle et de plus un mélange de sang de souris lacto-peptonées (souris ayant reçu du lait peptoné) et de souris vaccinées avec le vaccin anti Eberth). Les souris survivent, alors que le témoin qui avait reçu seulement culture et sérum mourait .

C'est dans ces conditions, après avoir prouvé le rôle de l'albumine étrangère, que cet auteur eut l'idée d'utiliser le lait, dans les quelques affections mentionnées dans nos observations et d'associer le lait peptoné au vaccin, dans la gonococcie. On voit, par ailleurs, toutes les conséquences de ces faits qui semblent pouvoir créer un champ très vaste à cette méthode.

De même que pour le lait, en France, l'expérimentation sur l'animal, que nous venons de décrire, précédait les applications cliniques ; — de même, pour les albumines provenant du sang, les expériences de Ch. Richet, Brodin et St-Girons démontraient que « le plasma citraté « ne présentait qu'une toxicité très faible et qu'il était pos- « sible de faire des injections intra-veineuses de quantités « importantes, non seulement à un animal de même es- « pèce mais encore à un animal d'espèce différente », alors que le sérum conservait sa toxicité à distance très considérable chez l'animal.

Voyons maintenant comment les protéines se comportent chez l'homme, et quelles sont les réactions, locales et générales, qu'elles provoquent. Bien que ces dernières varient avec chaque protéine, et suivant leur degré on a donné ses préférences à l'une d'entre elles. Il est possible de rapprocher les signes que l'on constate, de les grouper, et ainsi de constater une analogie entre ce groupe de symptômes et celui constaté au cours du choc anaphylactique, avec cette différence capitale que les symptômes apparaissent après la première injection. Ce n'est pas là d'ailleurs l'opinion de tous les auteurs : Schmidt, entre autres, repoussa toute analogie et donna une autonomie clinique à ce qu'il a appelé la maladie du lait « Milk Krankheit ». Mais, à côté des symptômes apparaissant dès la première injection, peuvent se manifester, soit après la deuxième, soit après la troisième, des accidents véritables d'anaphylaxie ; certaines protéines, celles provenant des liquides albumineux naturels, étant très anaphylactisantes : sérums ; quelques-unes

l'étant parfois comme le lait (bien que ce soit nié par Schmidt, des observations d'Oppenheim et de Sachl sont convaincantes) ; d'autres enfin telles que : peptones, albumoses, n'ayant pas la même propriété.

Quelles sont les réactions après les injections de plasma ? Dans tous les cas, disent les promoteurs de la plasmothérapie, l'injection a été parfaitement supportée et n'a jamais provoqué d'accident immédiat.

Tantôt, elle n'est suivie d'aucune réaction, mais en général, « au bout de quinze à soixante minutes, le malade est pris d'un frisson violent, généralisé, avec sensation de froid et céphalée, hyperthermie atteignant 41° parfois accompagnée de tachycardie et abaissement de la tension artérielle, — tous symptômes qui durent pendant vingt à quarante minutes — puis tout rentre dans l'ordre : des phénomènes critiques apparaissent sous forme de sueurs profuses, de sensation de bien-être et d'abaissement thermique, jusqu'à la normale, soit momentané soit durable. Cette réaction se produit, à des degrés différents, quelle que soit la gravité de l'infection et le chiffre de l'élévation thermique ».

— Lorsque nous utilisâmes le lait comme albumine hétérogène, les réactions consécutives à son injection, avaient été très étudiées en Allemagne, par Schmidt, qui avait fait les constatations suivantes : on note après l'injection de lait bouilli, une élévation de température qui atteint, en général, son maximum de 6 à 8 heures après l'injection ; le malade éprouve une sensation de chaud et froid, accompagnée de sueurs, avec légère céphalée ; les frissons ne sont pas rares, l'herpès labial fait son appari-

tion dans quelques cas, alors que des arthralgies se manifestent.

La diazorécation manque : on n'observe pas d'urobilunurie. La tension artérielle n'est pas modifiée. Telle serait d'après Schmidt, la physionomie clinique de la « maladie du lait » : les cas seraient calqués les uns sur les autres, différant seulement par l'intensité des symptômes. La réaction thermique, consécutive à l'injection, ne fut pas identique dans toutes les affections où cet auteur expérimenta, et il établit même une classification de ces maladies, d'après le chiffre de la température, trouvé six heures après l'injection. C'est ainsi que, sur 72 cas, restèrent toujours apyrétiques, malgré l'introduction d'une protéine, les cas de cancer de l'estomac, de diabète sucré, alors que la température s'éleva entre 37° et 38°, dans les cas d'ictère catarrhal, de chlorose et de polyarthrites, pour atteindre 39° chez les tuberculeux pulmonaires, les hémophiles, les pleurétiques, et arriver jusqu'à 40° et 41° dans quelques cas de leucémie, d'anémie pernicieuse et de tuberculose pulmonaire.

D'après Schmidt, la maladie du lait n'aurait rien de commun avec la maladie du sérum, la réaction sérique s'en différenciant par ses huit ou douze jours d'incubation, ses arthralgies et l'éruption urticarienne généralisée ; ce serait une réaction biologique due à la nature de compositon de la molécule caséine.

Dans nos observations, nous n'avons pas retrouvé toujours les réactions indiquées par l'auteur allemand : d'une façon générale, la réaction locale a été minime, ne s'accompagnant ni d'œdème, ni de rougeur, mais mar-

quée par une douleur d'une durée variable : plusieurs heures dans quelques cas. Jamais nous ne vîmes évoluer d'abcès au niveau de la région injectée. La réaction sur l'état général fut moins intense et si, chez quelques malades, on eut à constater de la céphalée et des frissons de courte durée, ni l'herpès, ni les arthalgies ne se montrent. L'hyperthermie de quelques degrés, le soir de l'injection, fut la règle.

Au cours de ses recherches, Schmidt n'a pas vu se produire des accidents d'anaphylaxie bien qu'il ait pratiqué des injections à quatorze jours d'intervalle ; tous les auteurs ne pensent pas ainsi, et nous citons, au cours de cette étude, une observation typique de Sachs, où les dangers relatifs des injections parentérales de lait sont mis en relief : les accidents survinrent après la troisième injection de lait (le malade en avait reçu trois en neuf jours) et eurent un caractère menaçant : peu de temps après l'injection, survint un grand frisson, avec mouvements spasmodiques, convulsions cloniques et toniques pendant une heure ; l'état général déclina, les lèvres étaient cyanosées, la dyspnée se montra, le pouls devenait filant alors que la température tombait à 35°,8 ; tout d'ailleurs rentra progressivement dans l'ordre sous l'influence de l'huile camphrée à hautes doses.

Dans nos observations, nous n'avons jamais eu d'accidents semblables.

C'est à Nolf que l'on doit l'étude rigoureuse de la réaction consécutive à l'emploi des albumines de transformation ; peptones et albumoses.

L'injection de peptone, intra-veineuse, détermine un

ensemble de symptômes groupés sous le nom « de choc peptonique ». Se produisant après la première injection, il se caractérise par des phénomènes désagréables — parfois inquiétants pour le malade et le médecin, tels que : céphalalgies, nausées, dyspnée transitoire, chute de la pression artérielle, avec tachycardie, rash ortié, chute brutale de la température parfois au-dessous de la normale, et Nolf recommande d'ailleurs, de se mettre à l'abri de ces accidents, en employant une peptone de bonne qualité, en faisant l'injection sous le contrôle permanent du pouls après avoir pris la précaution d'administrer $\frac{1}{2}$ milligramme d'adrénaline répété quatre fois dans les vingt-quatre heures.

La description de tous ces modes de réaction permet de voir leur analogie avec le choc anaphylactique : tous les symptômes se rapprochant plus ou moins de l'ensemble, et il paraît possible de n'utiliser que ceux qui ont une action bienfaisante, tout en se mettant en garde, par des précautions analogues à celles indiquées par Nolf, contre les autres phénomènes plus nocifs.

Notons que nous n'avons pas trouvé dans la littérature médicale, d'observations où la mort ait été attribuée à l'emploi de l'une quelconque des protéines étudiées.

ACTION THÉRAPEUTIQUE

Au cours du chapitre des indications de la protéinothérapie, nous avons esquissé, dans son ensemble, l'heureuse influence de la médication, nous réservant, dans ce chapitre de faire l'étude analytique des effets constatés, au cours de chaque groupe d'affections traitées par des albumines étrangères.

Dans les maladies infectieuses, on peut distinguer trois ordres d'effets : 1° les résultats positifs, 2° les résultats douteux, 3° les résultats négatifs.

Les résultats furent positifs dans la fièvre typhoïde, la fièvre paratyphoïde, la grippe, quelle qu'ait été la protéine employée : peptone ou plasma dans les fièvres typhoïdes, plasma ou lait dans la grippe, l'injection a influencé la courbe thermique : d'une façon générale, il y a eu abaissement de la courbe : la température qui oscillait aux environs de 40°, s'est fixée aux environs de 38°, après injections tri-hebdomadaires de peptone (Nolf). Dans quelques cas, tantôt après une, tantôt après plusieurs injections, la défervescence est obtenue définitivement (injections de plasma dans la grippe (Lesné). Trois

injections de lait peptoné entraînant l'apyrexie dans des formes graves de grippe (Thiroloix). — Parfois la courbe thermique est abrégée : la température s'est maintenue élevée, malgré le traitement, puis brusquement, la défervescence arrive d'une façon anticipée; la maladie semblant avoir été jugulée ; il en a été ainsi dans des cas de paratyphoïde B avec la peptone ; — dans des cas de paratyphoïdes et de grippes avec le plasma ou le lait peptoné ; dans d'autres observations, on a une courbe thermique brisée, coupée par des oscillations, la température s'abaissant brusquement le lendemain de l'injection pour remonter le jour suivant au taux précédent.

L'action sur les urines a été assez marquée pour la peptone, le plasma, le lait, où l'on a constaté une diurèse abondante (voir observation n° 24), mais dans tout ce groupe de résultats positifs, l'influence sur l'état général a été manifeste : la torpeur était moindre que de coutume, la langue s'humidifiait, la défense du malade semblait beaucoup plus nette.

Signalons, en passant, à titre documentaire, un effet assez curieux des injections de lait peptoné chez la femme enceinte, atteinte d'une maladie infectieuse : il y a chez elle, une congestion mammaire avec poussée laiteuse des plus nettes alors que souvent le lait était presque tari, avant le traitement. Nous prendrons comme exemple de résultats positifs, les cas de fièvre typhoïde traités par des injections de peptone, dans lesquels on a précisé en détail l'action thérapeutique.

Dans la fièvre typhoïde, la médication peptonée a des effets immédiats et des effets lointains :

Les premiers, dépendant de la dose injectée et marqués par une hausse de température qui s'établit une ou deux heures après l'injection qui est suivie d'un frisson d'une durée de trente minutes si la dose atteint 10 cm^3 de la solution à 10 %, frisson accompagné lui-même par des sueurs profuses ; le lendemain de l'injection on note une chute notable de la température. L'abaissement thermique obtenu dure environ une journée ; il y a lieu, dit Nolf, de faire une injection tous les deux jours.

On constate aussi une diminution de la pression artérielle que l'on peut vérifier par l'accélération immédiate du pouls : on doit éviter cet effet, en faisant l'injection très lentement ; il faut faire compter le pouls par un aide au cours de l'opération : « celui-ci prend le pouls au moment où l'opérateur va commencer son injection et tous les quarts de minute, il dit à haute voix le chiffre des pulsations ; si les systoles deviennent trop fréquentes, l'opérateur ralentit ou arrête ; s'il a injecté graduellement, il peut déterminer à volonté une accélération à peine appréciable du pouls ou le porter à 150 et au delà ; si au contraire l'injection est plus rapide, ou si la peptone est très active, la tachycardie devient très marquée, le pouls s'élève à 30 et 40 pulsations au quart de minute, la figure se cyanose, la céphalalgie est violente et le malade est pris d'angoisse respiratoire, avec mouvements respiratoires profonds ; la toux s'accompagne parfois de nausées et de vomissements : c'est le syndrome du choc anaphylactique très impressionnant pour le malade et pour l'assistance et qu'il y a lieu d'éviter.

Les effets lointains sont favorables : on note un abais-

sement de la courbe thermique, la disparition de l'excitation nerveuse, de l'insomnie, du délire, de la prostration. « Dans les jours qui suivent, la diarrhée cesse, « la langue s'humidifie, les signes pulmonaires disparaissent ; enfin, si malgré le traitement, la maladie se prolonge pendant plusieurs semaines, elle prend un caractère de bénignité très apparent ».

Quelques incidents peuvent apparaître au cours de cette médication : les injections intra-musculaires arrivent à provoquer un endolorissement très marqué de la région injectée ; si au cours d'une injection intra-veineuse avec une solution à 10 %, on laisse pénétrer quelques gouttes à côté de la veine, on constate une traînée inflammatoire très douloureuse, exemple d'anaphylaxie locale ; les accidents d'anaphylaxie au cours des injections (2e injection faite à 10, 20 jours d'intervalle), sont très peu accusés, incapables de provoquer des accidents généraux ou locaux sérieux, c'est ce qui permit à Nolf de donner toutes ses préférences, parmi les protéines de la classe des antigènes, à la peptone, qu'il place au-dessus des sérums, à cause de l'anaphylaxie sérique autrement sérieuse.

Une hémorragie intestinale peut se produire à la suite d'injection intra-veineuse (de pareils faits ont été relatés au cours de la vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde, Nolf, Rathery) ; pour la prévenir, faire précéder l'injection intra-veineuse, par une injection intra-musculaire.

Si ces résultats apportés par Nolf sont favorables, par contre, assez nombreux, furent les résultats douteux de la protéinothérapie dans la grippe, la blennorragie. Bien des courbes thermiques semblent peu influencées pour

la grippe, et la plupart des observations n'apportent guère de résultats encourageants pour le traitement de la blennorragie par le lait, alors que, au contraire, les complications de cette affection, constituent le champ d'action de la protéinothérapie, sans que l'on puisse expliquer cette différence.

Négatifs furent les résultats dans la tuberculose et le cancer. Dans les affections du sang, les effets portent successivement sur l'état chimique du sang, et sur la formule globulaire.

Nous avons vu le rôle de l'hypercoagulabilité, obtenue à l'aide des sérums, de la peptone, du lait bouilli, et son utilisation pour la lutte contre tous les processus hémorragiques : ceux survenant au cours des affections du sang, comme ceux n'étant que des phénomènes épisodiques lors de l'évolution de maladies infectieuses (typhoïde, typhus exanthématique, et... scarlatine, rougeole, etc...).

Les modifications globulaires : hyperglobulie des globules rouges, leucocytose, disparition des formes de dégénérescence, consécutives à l'injection de peptones, de sérum ou de lait, ont été mises en évidence.

Dans la plupart de ces affections, les résultats furent positifs, et la protéinothérapie s'est constitué des droits à devenir une médication hémostatique préventive et curative.

Dans les septicémies streptococciques ou staphylococciques, — chez les blessés atteints de plaies articulaires infectées par le streptocoque, de pyothorax chez des blessés de poitrine, chez lesquels l'hémoculture révélait

le streptocoque, les injections de peptone amenèrent la suppression locale du streptocoque, l'amélioration de l'état fébrile et la guérison avec bon état fonctionnel : ce traitement médical, allant de pair, bien entendu, avec les actes opératoires habituels.

Ces résultats obtenus sont en tout point superposables aux cas d'infections streptococciques traitées par la vaccinothérapie, relatées par Paillard et Bach, mais les statistiques de Nolf portent sur un nombre de cas plus considérable.

Alors que Thiroloix associe, toutes les fois qu'il attribue une valeur à la vaccinothérapie, lait peptoné et vaccin, Nolf n'utilise que la peptone.

Les effets thérapeutiques, au cours des arthrites aiguës ou pseudo-infectieuses sont multiples. Disons cependant qu'il y a toujours intérêt à associer le salicylate de soude aux doses habituelles, à l'albumine que l'on a choisie, soit peptone, soit lait, puisque les expériences ont été nombreuses avec ces deux cas-là.

Les signes physiques des arthrites sont modifiés ; la disparition rapide de l'œdème, de la rougeur, de l'hydarthrose est la règle, cela dans un délai très écourté ; du côté des signes généraux, l'amélioration n'est pas moindre. La fièvre tombe progressivement alors que les signes fonctionnels : douleurs, impotence s'atténuent, au point d'arriver à la guérison complète ; cette évolution étant très nette dans les polyarthrites aiguës, traitées par l'association du lait, salicylate ou salicylate peptoné.

Les arthrites pseudo-infectieuses, blennorragiques, staptylococciques ou streptocciques, pouvant s'accompa-

gner de destruction de l'appareil articulaire ne peuvent être jugulées que si ce traitement est précoce.

Nos observations — trop restreintes — nous ont fait voir la diminution de la durée de la maladie et surtout la conservation de l'intégrité fonctionnelle, lors d'arthrites blennorragiques traitées par le vaccin et le lait peptoné.

D'après Nolf, constitueraient des contre-indications à cette thérapeutique : les lésions orificielles récentes ou anciennes du cœur, avec mauvais état du myocarde ; le lait peptoné dans ces cas-là, continue à être indiqué, la réaction après son injection étant beaucoup moins intense — nous l'avons vu — qu'après celle de la peptone.

Eût-on sous les yeux toutes les observations de malades traitées par la protéinothérapie, il serait difficile de formuler quelle est l'action de cette méthode sur la marche de la maladie ; notre expérience est trop limitée pour nous permettre de généraliser ce que nous avons constaté : il semble cependant que la maladie, sous l'influence des modifications humorales qui se produisent, soit abrégée, et susceptible de se terminer prématurément, par une crise anticipée, alors que dans les cas où l'action des protéines hétérogènes est moins nette, seule la diminution de sa toxicité peut être envisagée.

Lors de la classification chimique des protéines, nous avons omis systématiquement de parler des protéines bactériennes et cependant une culture microbienne vraie est une albumine, utilisée par certains auteurs à ce titre, et en ne tenant pas compte de sa spécificité. L'historique de la question nous avait montré des faits de ce genre ;

des travaux récents de médecins anglais semblent vouloir remettre en honneur cette protéinothérapie bactérienne non spécifique dans le traitement de la grippe ; c'est ainsi que Roberts et Cary firent baisser la mortalité dans les formes graves de la grippe, par injections intraveineuses de protéines microbiennes : streptocoques, staphylocoques et pneumocoques et que Cowie et Bealen, s'éloignant encore davantage de la spécificité, soignèrent des rhumatisants, des pneumoniques grippés par des injections intraveineuses de culture typhique qui déterminèrent un choc protéinique typique, tous faits qui rappellent ceux versés aux débats par Hallopeau et Roger, Rumpf, en 1893 et 1896, lors des débuts de la protéinothérapie.

OBSERVATIONS DE MALADES TRAITÉS PAR LE LAIT PEPTONÉ

(Personnelles, inédites et recueillies dans le service du Dr Thiroloix à l'Hôpital de la Pitié)

Obs. I. — Raymonde R... entre le 11 octobre 1918 salle Empis, 17 ans.

Malade depuis douze jours ; grippe en évolution, avec foyer pneumonique de la base gauche. Forme grave avec signes généraux impressionnants ; température à 40° 4 ; pouls à 140, avec des arythmies. L'auscultation fait percevoir des râles crépitants vers le lobe moyen du poumon gauche.

L'état général est très atteint, presque adynamique: la langue est rôtie, l'herpès est visible, l'abattement est grand.

Dans les urines rares, on trouve de l'albumine. On se trouve en présence d'une grippe à forme pulmonaire ; on commence le traitement par des injections de lait peptoné dès l'entrée de malade.

Le 11 octobre, elle reçoit une injection intramusculaire de 10 cc. de lait peptoné. Pas de réaction locale violente, ni rougeur, ni douleur au lieu d'injection. Les signes généraux indiquaient alors une température à 40° 4 et un pouls à 140. Le 12, la température est à 39° 5 et le pouls à 120. Trois jours après, soit,

le 14 octobre: deuxième injection de 10 cc. de lait; la température qui était remontée à 40° tombe à 38°, le pouls se ralentit aux environs de 100 ; l'état général est meilleur. L'auscultation dénote la présence de râles crépitants de retour à gauche.

Evolution : à partir du 15 octobre, la température se maintient aux environs de 38°, pour atteindre la normale trois jours après. A partir du 18 octobre, on peut considérer la malade comme guérie. L'abattement a disparu, les forces reviennent peu à peu, et la malade sort guérie le 27 octobre 1918.

Obs. II. — X... B..., infirmière, entre le 6 octobre 1918 salle Empis.

Symptômes à l'entrée : violente céphalée, courbature, épistaxis, avec toux ; la température est à 38°, le pouls, rapide, bat à 110. Se trouvant dans un milieu épidémique, le diagnostic de grippe est porté, confirmé d'ailleurs le lendemain par les symptômes pulmonaires qui apparaissent : signes de congestion pulmonaire bilatérale, sans foyer pneumonique localisé. L'état général décline un peu, et le lendemain de l'entrée :

Le 7 octobre 1918: la température est à 39°, avec un pouls à 112. On lui fait *une première injection intramusculaire de 10 cc. de lait*. Petite réaction, la température s'élève le soir à 40°, la malade se plaint de douleurs de tête plus violentes, avec quelques frissons. L'auscultation fait entendre des râles de congestion des deux côtés.

le 8 et le 9 octobre, les signes généraux s'atténuent un peu.

Le 9, on fait une deuxième injection intramusculaire de 10cc. *de lait ;* la température monte cinq heures après jusqu'à 40° 1, mais dès le lendemain, il y a une chute brusque et définitive ; la température descendant à 37° dès le 11 octobre pour s'y maintenir. Les signes pulmonaires ont disparu :

de l'obscurité respiratoire seule persiste. La malade sort guérie le 13 octobre 1918.

Obs. III. — Amélie M..., âgée de 61 ans. Ménagère. Entre salle Empis le 23 novembre 1918. Malade depuis dix jours, début par frissons, point de côté, maux de gorge, avec violente céphalée ; il y a trois jours, crachats striés de sang et épistaxis.

Examen à l'entrée : état général assez abattu, avec langue sèche, grippale. Appareil pulmonaire: *râles crépitants et sous-crépitants à la partie moyenne et à la base du poumon gauche. Foyer pneumonique de la base gauche.*

L'auscultation du cœur ne révèle aucune lésion orificielle. Pas d'arythmie. Urines rares, renfermant des traces d'albumine. Système digestif : Constipation opiniâtre depuis plusieurs jours. Signes généraux à l'entrée : la température est à 39°, pour atteindre 40° le lendemain. Le pouls est assez bien frappé à 120. Evolution : du 24 novembre au 28 novembre, état général assez atteint, avec une courbe thermique aux environs de 40°.

Le 28 novembre, la malade *reçoit* 10 *cc. de lait*. Pas de réaction locale. La température, qui était à 39°, tombe brusquement à 37° et cette apyrexie persiste depuis le 28, jusqu'au 11 décembre, date à laquelle la malade sort, guérie.

Obs. IV. — Alice B..., âgée de 30 ans, entrée salle Lancereaux le 4 octobre 1918.

Grippe banale, sans localisations pneumoniques. Signes généraux marqués. Température à 40°, avec pouls à 130, chez une malade qui est au troisième jour de sa maladie.

Première injection de 10 *cc. de lait*. le jour de l'entrée, soit le 4 octobre. Pas de réaction locale vive, sinon un endolorissement de toute la région fessière qui dura pendant deux heures. Le lendemain, température descend à 38° 4.

Deuxième injection de 10 *cc. de lait* deux jours après, soit le 6 octobre. Apyrexie dès le lendemain. Amélioration de l'état général. Pas de complications pulmonaires. C'est un cas de grippe normale, non compliquée. La malade sort guérie le 11 octobre.

Obs. V. — Denise J..., 31 ans, employée, entrée salle Empis le 24 novembre 1918. Malade depuis trois jours. Début par frissons, point de côté avec céphalée nocturne, et vomissements bilieux.

Examen à l'entrée : état général très touché, bouche sèche avec langue grippale. Température à 40° avec un pouls à 120. Forme grave de grippe avec localisations pulmonaires. Foyer pneumonique à la base gauche. Râles crépitants dans toute cette étendue. L'appareil circulatoire n'offre rien de particulier. Evolution et traitement :

Le 24 octobre, on fait une *injection de* 10 *cc. de lait intramusculaire*. Pas de réaction locale vive. Quelques troubles généraux : céphalée plus violente.

Le 25 octobre, les signes généraux ne se modifient pas.

Le 26 octobre, *deuxième injection de lait*, 10 *cc.*

Le 27, réascension thermique. Auscultation révèle l'existence de foyers de bronchopneumonie du même côté. Etat général s'aggrave. La température est à 40° 6, le pouls a des intermittences.

Le 28 et le 29 l'état est le même, sans amélioration.

Le 28, on fait une *troisième injection de* 10 *cc. de lait.* Quelques réactions générales, frissons, hyperthermie, température atteint 40° 8.

Le 29, tendance à la défervescence non pas brusque, mais en lysis. Les signes pulmonaires diminuent et l'état général redevient bon.

Le 30, crise urinaire. Apyrexie à partir du 1er décembre. La malade sort guérie le 14 décembre.

Obs. VI. — Gaston R..., 23 ans, entre le 14 octobre 1918 salle Jaccoud. Grippe à forme pulmonaire avec foyers épars de bronchopneumonie. Malade depuis deux jours : début assez brutal, par céphalée, épistaxis, courbature et point de côté.

Examen à l'entrée : état général est assez atteint, la dyspnée existe. La température est à 40° 6, tandis que le pouls bat à 140. Appareil pulmonaire : L'auscultation révèle l'existence d'un foyer pneumonique à droite, avec souffle tubaire des plus net. Le cœur est bon. Les urines sont rares, albumineuses. Le foyer est à cette date isolé. Evolution et traitement.

Le 14 octobre, le jour de l'entrée, il reçoit une *première injection de 10 cc. de lait.* Pas de réaction locale vive, mais la température monte le lendemain à 41°. Aucune modifications de l'état général.

Le 17 octobre, l'auscultation révèle l'existence de foyers de bronchopneumonie disséminés dans le poumon gauche et droit, forme bilatérale. L'état général n'est pas brillant. On fait des injections de lactéol.

Le 19 octobre, défervescence brusque à 38°, avec sueurs profus, légère débâcle urinaire.

Du 20 octobre au 1er novembre, malgré l'amélioration considérable de l'état général, la température se maintient aux environs de 38°, pour n'aboutir à la normale que le 2 décembre. Le malade sort guéri le 5 décembre.

Obs. VII. — M. A... B.., entrée le 18 octobre 1918, salle Empis, 40 ans. Grippe avec congestion pulmonaire gauche, datant de trois jours, lors de l'entrée de la malade à l'hôpital. Les signes généraux sont marqués : une température oscillant entre 40° et 38°, avec un pouls bien frappé. Complication bronchopneumonique du côté droit survient le 23 octobre. La température s'élève à 40° 8 ; les urines se raréfient et renferment beaucoup d'albumine. Etat général grave.

Le 27 octobre, on lui fait *une injection de 10 cc. de lait peptoné*. Pas de réaction locale. La température s'abaisse progressivement. Les signes pulmonaires s'atténuent des deux côtés. Apyrexie à partir du 29 octobre. Durée de la maladie: quinze jours.

En dehors des injections de lait, toutes ces malades avaient d'ailleurs le traitement habituel : ventouses, enveloppements sinapisés, huile camphrée en injections, adrénaline à haute dose, lavement de 1 litre d'infusion de feuilles d'eucalyptus.

Obs. VIII. — Marcelle L..., 30 ans, entrée le 24 février 1919, salle Empis. Grippe à prédominance pulmonaire, avec foyers de congestion au niveau de la base droite.

A l'entrée : la température est à 40° 5, le pouls bat à 120, bien frappé. La malade a des troubles digestifs, la langue est grippale. Evolution et traitement :

Le 25 février, la température étant à 40° 8, on fait une *première injection de 5 cc. de lait peptoné.*

Le 26 février, alors que la température est toujours à 40° 2, *deuxième injection de 5 cc. de lait peptoné.*

Le 27, la température tombe à 38° 4, pour arriver à 37° le 28.

Après une reprise thermique, d'une durée de quatre jours, la guérison survient au bout de 10 jours. — Forme moyenne de grippe : à noter que la malade a eu une réaction générale un peu forte après l'injection de lait : frisson et légères douleurs de tête.

Obs. IX. — Célestine C..., 30 ans, ménagère, entrée le 2 mars. Grippe avec bronchite généralisée. Signes généraux : température à 40° 6, pouls à 130 à l'entrée. Traitement et évolution :

A reçu à deux jours d'intervalle 10 cc. de lait peptoné. La maladie a duré 12 jours dont 6 seulement de pyrexie.

Obs. X. — Emile H..., 41 ans, entré salle Jaccoud le 13 mars 1919, pour arthrite blennorragique du poignet. Début il y a un mois, par frissons, douleurs au niveau du bras droit et genou gauche ; localisation avec fixité au niveau du poignet gauche. Dans une nuit, état constitué à l'articulation distendue, atteignant presque le volume actuel.

A l'examen à l'entrée, poignet encore mobile, carpe gonflé et douloureux, avec œdème mou, donnant presque la sensation de fluctuation. La température est à 38° 2. Les douleurs sont très vives, au moindre essai de mobilisation. Traitement:

Le 15 mars : *injection de 10 cc. de lait peptoné.* Réaction locale, douleurs très marquées calmant assez peu les douleurs articulaires. Frisson.

Le 16 mars : 10 *cc. de lait peptoné.*

Le 17 mars : *troisième injection de lait peptoné* mieux supportée, sans réaction générale. Le lendemain, il y a diminution très notable de la douleur articulaire ; la température s'abaisse pour arriver à la normale à partir du 20 mars. On peut mobiliser le poignet, et lui faire avoir des mouvements de flexion.

Très amélioré, le malade sort à la fin de mars 1919, avec disparition des phénomènes inflammatoires qui existaient depuis un mois : a reçu au cours de son séjour trois injections de lait, sans présenter d'accidents d'anaphylaxie.

Obs. XI. — Louis H..., 65 ans, livreur, entré salle Jaccoud le 14 mars 1919. Poussée aiguë au cours d'un rhumatisme chronique. Entré le 3e jour de sa maladie: début, partalalgie et arthralgie tibio-tarsienne droite. Arthrite du genou droit le 15 mars.

A l'examen : l'articulation tibio-tarsienne est rouge vif, œdématiée, présentant des varicosités superficielles. Douleurs très vives au niveau de la malléole interne. Première articulation métatarso-phalangienne très douloureuse et de colo-

ration rouge vif. Genou droit globuleux, avec épanchement intra-articulaire, assez peu sensible à la palpation. Ecoulement uréthral purulent. Examen au bleu montre l'existence de petits diplocoques extra-cellulaires. L'examen de l'appareil circulatoire montre la présence d'une insuffisance mitrale Pas de rhumatisme articulaire aigu dans les antécédents. Traitement :

Le 17 mars, reçoit *injection de* 10 *cc. de lait peptoné.*

Le 18 mars, une *deuxième injection de* 10 *cc.* qui laisse la région fessière douloureuse pendant deux jours. Les signes généraux (la température était à 39°) rétrocèdent : l'apyrexie est obtenue à partir du 22 mars. La sédation des douleurs après l'injection de lait est très nette pour le malade, qui demande lui-même une piqûre.

Le 23 mars, on fait une *troisième injection de* 15 *cc. de lait peptoné.* Les articulations récupèrent leur mobilité. Guérison au bout de 12 jours, mais médication salycilée a coexisté.

Obs. XII. — Berthe R..., 46 ans, journalière, entrée salle Empis le 31 mai 1919. Arthrite blennorragique du poignet gauche, de la tibio-tarsienne droite, avec poussée d'ostéite au niveau du tibia droit. Début: il y a trois semaines, marqué par des douleurs, arthralgies, localisées d'abord au niveau du coude droit, puis au niveau du carpe gauche et de la tibio-tarsienne droite où l'inflammation se fixe. Œdème, rougeur et douleurs des articles intéressés. Traitement à la maison : aspirine et frictions.

Examen à l'entrée : malade ayant des pertes et un passé gonococique. Localisation : arthrite du carpe gauche, articulation rouge, distendue, ayant l'aspect pseudo-phlegmoneux, œdème dépassant les limites de l'article pour remonter le long des gaînes des tendons extenseurs et radiaux. Arthrite tibio-tarsienne droite très douloureuse, rougeur œdème dépassant les limites de l'article. Lymphangite de la jambe droite, très

marquée, œdème, rougeur atteignant la partie moyenne de la cuisse, faisant penser à une ostéite en évolution.

Evolution et traitement : Les signes généraux sont peu marqués : la température est à 37° 8.

Le 31 mai : injection intramusculaire de 10 *cc. de lait peptoné dans la fesse.* Réaction locale, douleurs pendant une heure, légère céphalée.

2° Injection de Dmegon.

Effets sur l'articulation : le 2 juin : grosse amélioration, le poignet gauche n'est presque plus œdématié ; les douleurs ont très diminué ; la rougeur persiste, mais atténuée. L'articulation tibio-tarsienne, très modifiée depuis quinze jours, est presque libérée. Plus de rougeur, plus de douleurs. Enfin la lymphangite qui était si accusée, n'existe presque plus; seul persiste un peu d'œdème au niveau de la crête tibiale. La malade se sent infiniment mieux. La température est à 37° 2, après avoir atteint la veille 38°.

Le 8 juin 1919, l'amélioration fait des progrès.

Le 10 juin, tout signe inflammatoire a disparu : la tibio-tarsienne est entièrement récupérée. Le poignet est encore un peu diminué au point de vue fonctionnel. En bonne voie de guérison totale.

Obs. XIII. — Gabrielle L..., 20 ans, employée dans un hôtel, entrée salle Empis le 29 mai 1919, pour ophtalmie gonococcique de l'œil droit.

A. Per. — Blennorragie en évolution depuis trois mois, malade depuis un mois ; début par rougeur et picotements. Soignée en ville par un oculiste par gouttes (?) et pommade.

Examen à l'entrée. Ophtalmie en évolution ; secrétions abondantes ; la malade n'ouvre qu'avec beaucoup de peine ses paupières. Signes généraux : la température est à 39° 5. Pas d'autres complications de la blennorragie.

Le 29 mai : *Première injection intramusculaire de* 10 *cc.*

de lait peptoné. Injection douloureuse, pendant plusieurs heures, accompagnée de frissons, de maux de tête, le tout disparaissant le lendemain de l'injection. Traitement local par l'argyrol et l'atropine.

Le 30 et le 31 mai : légère amélioration locale, diminution des secrétions, la température baisse, elle n'est plus qu'à 38° 4.

Le 31 mai : *deuxième injection de* 15 *cc. de lait peptoné.*

Le 31 mai, *deuxième injection de* 15 *cc. de lait peptoné.* Injection moins douloureuse.

Le 2 juin, grande amélioration : la malade ouvre ses paupières sans difficultés, la rougeur de la conjonctive est bien diminuée, et les secrétions sont beaucoup plus rares. Apyrexie : la malade a 37 à partir de cette date.

Le 3 juin les sécrétions reparaissent. On fait une injection de vaccin Dmegon.

Le 5 juin et les jours suivants. Amélioration sous l'influence des doses de vaccin, répétées trois fois encore.

Obs. XIV. — Mohammed B..., 39 ans, journalier, entré le 10 mai 1919, salle Lancereaux, pour polyarthrite rhumatismale aiguë, intéressant l'épaule gauche et les deux genoux.

A. Per. — Il y a trois mois, première crise de rhumatisme articulaire aigu, d'une durée de trois semaines, intéressant plusieurs articulations.

Examen à l'entrée : Les localisations se sont produites au niveau des deux genoux, puis au niveau de l'épaule gauche ; les articulations sont peu volumineuses : l'épanchement est léger, mais les douleurs sont très vives. Les signes généraux sont moyens, la température est à 39°, le pouls à 110. L'examen des autres organes montre l'existence du côté du cœur d'un souffle systolique à la pointe avec propagation dans l'aisselle.

Evolution : le 11 mai, température à 39°, 37° 4 le matin.

Le 12, *injection de 20 cc. de lait peptoné* dans la fesse gauche. La température s'élève à 39° 4 le soir de l'injection pour retomber à 37° 2 le lendemain matin. Quelques frissons le soir de l'injection.

Le 13 mai, 37° 2 ; 37° 4 le soir.

Le 14 mai, apyrexie définitive et disparition complète des douleurs. Ce malade a reçu en même temps du salycilate de soude.

OBSERVATIONS DE MALADES TRAITÉS PAR LA PEPTONE PURE

(Méthode de Nolf-Depage)

Obs. XV. — Citée par Potel (résumée). Blessure de l'épaule par balle, avec décapitation de l'humérus ; malgré drainage et désinfection par la méthode de Carrel, septicopyochémie à streptocoques est révélée par hémoculture. Injections intraveineuses de la solution de peptone à 10 % : quatre injections entraînent une amélioration progressive, avec disparition du streptocoque.

Obs. XVI. — (Nolf). Rhumatisme articulaire aigu. Le soldat B... Jean entre le 25 juin 1918 à l'hôpital. Il est atteint de rhumatisme polyarticulaire depuis le 18 juin. Les deux articulations coxo-fémorales, les deux articulations tibio-tarsiennes, les articulations des poignets, se sont successivement prises. A reçu du salicylate de soude.

A l'entrée, on constate que toutes les jointures précitées sont encore douloureuses, sauf les deux articulations coxo-fémorales. Il y a en outre, du gonflement et de la douleur du genou droit. De plus le rhumatisme a atteint de nombreuses articulations phalangiennes et métatarso-phalangiennes. Fièvre à 39° le soir ; légère dilatation du cœur avec

souffle apexien holosystolique se propageant vers l'aisselle. L'administration de 8 grammes de salycilate de soude, continuée pendant 4 jours, n'a pas d'influence nette, ni sur les phénomènes locaux, ni sur la fièvre. Le cinquième jour, 29 juin, on fait une injection intraveineuse de 8 cc. de peptone à 10 %, tout en continuant la médication salicylée.

Le 1er juillet, on fait une nouvelle injection ; le 2 juillet, la température est à 37° le matin, à 37° 2 le soir, et il y a une grande amélioration du côté des jointures atteintes. Le lendemain 3 juillet, le malade meut spontanément ses articulations. La guérison du rhumatisme est définitive.

Obs. XVII. — (Nolf.) Del..., soldat, 28 ans. Entré à l'hôpital le 22 avril 1918, atteint de blennorragie aiguë depuis le 25 mars 1918. Le 22 avril, douleurs dans l'articulation du genou gauche. On constate les signes d'un catarrhe urétral subaigu. Pas de complications viscérales. Fièvre élevée. Le genou gauche est tuméfié, rouge et très douloureux. Par ponction de l'articulation, on recueille 15 cc. d'un liquide louche, filant, chargé de leucocytes polynucléaires, dont la culture, sur gélose ascite, reste stérile. Dès le 23 avril, on administre tous les jours 6 grammes de salicylate de soude et l'on fait tous les deux jours une injection de 8 à 10 cc. de la solution de peptone à 10 %. Repos au lit. Diète lactée. Boissons abondantes. Enveloppement ouaté de l'articulation. Très rapidement, la fièvre tombe en lysis ; elle est définitivement normale le 2 mai. Parallèlement, on note une amélioration locale très rapide. Dès les premiers jours de mai, tous les signes objectifs de la fluxion articulaire ont disparu et le 14 mai, le malade se lève et marche, complètement guéri.

Obs. XVIII. — (Nolf) résumée. Soldat Jean C...., polyarthrite infectieuse staphylococcique de la tibio-tarsienne droite, de l'épaule et du genou droit ; à partir du 7 mars 1918

médication salicylée : 8 grammes par jour. Injection intraveineuse de 10 cc. de peptone, répétée tous les deux jours. La température est normale le 29 mars, et le 11 avril, le malade se lève avec toutes ses articulations libres, sauf un peu de sensibilité à la pression de la tibio-tarsienne.

Obs. XIX. — (Nolf). Lise L..., âgée de 29 ans, au huitième jour d'une fièvre typhoïde quand elle entre à l'hôpital : langue saburrale ; ventre ballonné, rate au rebord costal ; taches rosées lenticulaires peu nombreuses ; bronchite très légère ; pas de prostration ; trouble d'albumine dans l'urine. Une hémoculture en bile faite le 25 décembre 1915 est négative. Le sérum agglutine le bacille d'Eberth à la dilution de 1/500, n'agglutine pas le bacille paratyphique A, agglutine le bacille paratyphique B, à la dilution de 1/500.

Le 30 décembre, la malade fait une selle mélangée d'un peu de sang. Depuis la veille, ses urines sont teintées en rose par du sang qui y forme de petits caillots, sans cylindres hémorragiques ou autres. La malade reçoit quotidiennement depuis le 30 décembre 1915, jusqu'au 6 janvier 1916, une injection intrafessière de 10 cc. d'une solution à 5 % de peptone. Le traitement a pour effet d'arrêter immédiatement l'hémorragie intestinale, mais il semble d'effet nul ou très faible sur l'hématurie, qui persiste, en s'atténuant progressivement jusqu'au 11 janvier. Apyrexie obtenue au 17e jour de la maladie. C'est là un cas de fièvre typhoïde avec hémorragie arrêtée par la médication peptonée.

Obs. XX. — (Nolf.) Séraphine V..., de 42 ans au 10e jour d'une fièvre typhoïde, avec météorisme progressif, température au-dessus de 40° en plateau. Au 13e jour de la maladie, injection intraveineuse d'une solution de peptone en eau salée isotonique, contenant un gramme et demi de peptone, dans 200 grammes de solution. Injection faite en 30 minutes, la température était alors à 40° 6. Deux heures après

l'injection, frisson violent, d'une durée d'une demi-heure, avec température à 42° pour arriver une heure après à 39° 8, puis 38° 6, puis 36° 5 le lendemain matin. Chute thermique accompagnée de sensation de mieux-être et de transpirations profuses. Météorisme diminua les jours suivants, mais la température persista entre 38° et 39°. La maladie dura encore quatre semaines. Elle reçut trois injections intramusculaires de peptone.

Obs. XXI. — (Nolf). René L... alcoolique, soigné en février 1916 pour une fièvre paratyphoïde B, avec météorisme, signes d'insuffisance cardio-vasculaire.

Il fut fait quotidiennement, à partir du 25 février 2 injections intramusculaires de peptone de la solution à 5%, ensuite 5 injections intraveineuses de la solution à 10% 5 cc., 7 cc. et 5 cc. La fièvre diminua et tous les phénomènes s'atténuèrent pour disparaître après une dizaine de jours.

OBSERVATIONS DE MALADES TRAITÉS PAR DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE PLASMA HUMAIN

(D'après Lesné, Brodin et Saint-Girons)

Obs. XXII. — Jeune femme de 19 ans, atteinte de la grippe depuis quinze jours, avec localisations pulmonaires latérales, température élevée, cyanose inquiétante. Une seule injection de 100 cc. de plasma de grippé convalescent provoque une défervescence définitive.

Obs. XXIII. — Grippe avec foyers bilatéraux d'hépatisation. Deux premières injections de plasma ne sont suivies que d'une défervescence passagère, et c'est seulement après deux autres injections que la température est revenue définitivement à la normale.

Obs. XXIV. — Grippe avec foyer pneumonique de la base droite ; au 11e jour de la maladie, on injecte 30 cc d'autoplasma ; la défervescence se produit le lendemain et l'apyrexie est définitive deux jours après.

OBSERVATIONS DE MALADES TRAITÉS PAR LE LAIT BOUILLI

(Schmidt)

Obs. XXV. — Johann V..., Anémie secondaire, homme de 30 ans, épistaxis nombreuses, hémorragies à la suite d'extraction de dent, mœlena, hématémèse. Depuis le milieu d'octobre 1915, douleurs épigastriques.

Examen aux rayons X. Ne dénote pas la présence d'une lésion de l'estomac.

Examen du sang fournit les chiffres suivants : Globules rouges 1.215.000, Globules blancs 2.890, Eosinophiles 2.3.

Le 13 novembre 1915, le malade reçoit 5 cc de lait ; il réagit par de la fièvre qui atteint 39° ; 5 heures après l'injection, sensations subjectives de froid et chaud, violents maux de tête.

Une 2e et une 3e injection de lait sont faites à 4 jours d'intervalle. A noter comme réaction, une diurèse abondante après la 3e injection.

4 semaines après la 3e injection, le malade reçoit une 4e injection sans présenter d'accidents d'anaphylaxie.

Le lendemain du jour de la première injection, les selles du malade perdirent leur couleur de charbon ; la réaction avec la mixture de gaïac est encore positive cependant ; deux

jours après la deuxième injection, cette réaction cesse d'être positive. L'amélioration du malade se précise tous les jours et pendant un mois, il gagne 8 kilogrammes.

Obs. XXVI. — Anna A..., 25 ans. Anémie secondaire, hémorragies multiples, épistaxis et mælena, douleurs épigastriques en broche. Examen radioscopique négatif. Injection de 5 cc. de lait, réaction locale nulle. 8 heures après l'injection la température est à 36° 5 et le lendemain à 37°.

Examen du sang : 7 heures après l'injection, montre que le chiffre des globules blancs est passé de 5 000 à 7 000.

Obs. XXVII. — Rudolf L..., 23 ans. Anémie secondaire à un ulcère du duodénum. Arrive à la clinique avec du mælena. Anémie grave : 1 915 000 de globules rouges. Injection de 5 cc. de lait ; la fièvre atteint 39° 8, 4 heures après l'injection. Deuxième injection de 5 cc. : la température atteint 37° 9. Les douleurs locales au niveau du point d'injection sont assez vives. La veille du jour de l'injection et le jour de l'injection, les selles de ce malade sont encore charbonneuses. Le lendemain, la selle est encore sombre, la réaction avec la teinture de gaïac positive. Quelques jours après, on ne trouve plus de sang : la réaction à la benzidine est devenue négative. Il semble d'ailleurs que les injections de lait n'aient arrêté les hémorragies que temporairement, car un mois après, la malade, sur le point de se faire opérer, avait à nouveau des selles sanglantes.

Obs. XXVIII. — Katharina T..., 18 ans. Polyarthrite rhumatismale aiguë. Première crise. Elle reçoit 5 cc. de lait intramusculaire : 8 heures après, la température est à 38° 6. La malade a des frissons. Le lendemain, douleurs au niveau du genou. Deux jours après, douleurs articulaires ont complètement disparu, la malade se trouve très bien.

Obs. XXIX. — Franziska S..., 22 ans. Polyarthrite rhumatismale aiguë. Reçoit une injection sous-cutanée de 5 cc. de lait. La température ne dépasse pas 37°. Douleurs vives au niveau des articulations. Deuxième injection après cinq jours: la malade, 7 heures après, a 38° 6. Deux jours après la deuxième injection, disparition des douleurs au niveau des deux articulations intéressées.

Obs. XXX. — Guste L..., 29 ans. Monoarthrite chronique du genou gauche. Reliquat d'une polyarthrite aiguë ? Légère induration du sommet gauche. Reçoit plusieurs injections de lait et réagit toujours par un accès de fièvre à 38° 5. Douleurs plus violentes au niveau du genou malade. Après de nombreuses injections de lait, amélioration et presque disparition des douleurs.

Obs. XXXI. — Marie M..., 23 ans. Arthrite chronique au niveau des deux mains et des articulations phalangiennes. Date de la maladie: il y a un an. Fièvre au dessus de 37, mais rarement atteignant 38°. Une première injection de lait : réaction à 38° 5. Recrudescence des douleurs articulaires. 2e et 3e injections de lait font disparaître ce symptôme.

Obs. XXXII. — Franz A..., 16 ans. Fièvre typhoïde à forme grave. Température au dessus de 40°. Au confin de la troisième semaine ; hémorragies intestinales, alors que la température était à 38° 9. Le malade reçoit 5 cc. de lait en injection sous-cutanée : la température s'élève à nouveau à 40°, 40° 3 dans la soirée. Mais le deuxième jour après l'injection la température se maintient au dessous de 37°. On se trouve ici en présence d'une chute brusque de la température consécutive à une injection de lait. Les hémorragies intestinales ne se reproduisent plus.

Obs. XXXIII. — (Otto Sachs) résumée. Soldat de 37 ans, atteint d'uréthrite gonococcique aiguë avec prostatite. Médication au salycilate de soude, 0,50 trois fois par jour. 19 jours après son entrée, une épididymite droite se déclare. Le 19 janvier, on lui fait une première injection intramusculaire de 6 cc. de lait. La température qui était le matin à 36° 5, s'élève à 37° 6 à midi et à 39° 5 le soir. Le lendemain, épididymite sans changements ; réaction locale douloureuse.

21 janvier : les douleurs de l'épididymite augmentent.

Le 22 janvier, deuxième injection de 8 cc. de lait, la température atteint 39° 4 ; frissons.

28 janvier: 6 jours après, troisième injection de 10 cc. de lait. La température monte jusqu'à 39° 8, peu de temps après l'injection apparait un grand frisson avec mouvements spasmodiques, convulsions cloniques et toniques, d'une durée d'environ une heure ; le malade était très affaibli, avait les lèvres cyanosées, une très forte dyspnée, et des douleurs articulaires. Le pouls était à peine perceptible ; la température tombe à 35° 8, pour se relever peu à peu à 38° et 39°. Le malade reçoit de l'huile camphrée.

Le 29 janvier, la température est le matin à 37° 2, celle du soir à 38°. Le malade parait très abattu, les lèvres sont cyanotiques ; l'épididymite parait plus grosse qu'avant la troisième injection: une funiculite s'est déclarée. Dans les jours qui suivent cependant, tout rentre peu à peu dans l'ordre, la température s'abaisse, et arrive à disparaître; l'état général s'améliore, en même temps que l'épididymite et la funiculite rétrocèdent.

Obs. XXXIV. — (Dufour et Crow.) Cas de purpura hémorragique chez une enfant de 14 ans, traitée par de petites doses de sérum antidiphtérique.

Observation résumée. La jeune Augusta D... entre à l'hôpital Broussais le 14 avril 1914. Antécédents héréditaires: père alcoolique, pas de syphilis. Antécédents personnels : à 18 mois,

diphtérie, traitée par le sérum antidiphtérique ; règlée à 12 ans et demi, d'une façon normale. Jusqu'en avril 1914, lors de ces règles, hémorragies utérines abondantes avec hémorragies gingivales et purpura sous forme de taches ecchymotiques. Enfant soignée chez elle par chlorure de calcium, ergotine, émétine et huile camphrée.

14 avril. Entre à l'hôpital dans un état alarmant, hémorragies utérines, gingivales, et purpura ayant entraîné une décoloration des téguments et des muqueuses. La température était à 38°. Il n'y avait ni arthralgies, ni douleurs abdominales, rien du côté des urines ni des matières. On prescrivit : une injection sous-cutanée de 500 cc. d'eau salée physiologique et 500 cc. de sérum glycosé. Deux injections de $\frac{1}{2}$ cc. de la solution de lobe postérieur de l'hypophyse ; X gouttes de la solution d'adrénaline à 1 p. 1000 et un tamponnement vaginal. On injecta de plus 5 cc. de sérum antidiphtérique.

Le 15 avril, les hémorragies continuent ; même thérapeutique, avec 2 injections de 5 cc. chaque de sérum antidiphtérique.

Le 16 avril, $\frac{1}{2}$ cc. de pitruitine et 500 cc. des sérums salé et glycosé. Curettage par le Dr Lardennois, vu la persistance des hémorrhagies utérines.

Le 17, la température était à 40° 5, le 18 à 40° ; elle continua à descendre pour arriver à 38° 5 et 37° 5 le 21 avril. Au niveau de la cuisse gauche, où avaient été faites les dernières piqûres de sérum antidiphtérique, se développait une énorme tuméfaction douloureuse urticarienne, que nous constations le lendemain et qui fut le prélude d'un érythème urticarien généralisé. — A partir du 16 au soir, plus d'hémorragies.

Du 17 au 21, chaque jour, on fait 500 cc. de sérum artificiel.

Le 21 avril, nouvelles hémorragies.

Le 22, en vue de provoquer un choc anaphylactique et secondairement l'hypercoagulabilité sanguine, on injecte $\frac{1}{2}$cc de sérum antidiphtérique.

Le 23, $\frac{1}{2}$ cc. le matin et 1 cc. le soir.

Le 23 au soir : température à 39° 5, avec agitation. Urticaire se généralise, mais les hémorragies s'arrêtent.

Les jours suivants : amélioration s'accentue, température au dessous de 38°, plus d'hémorragies.

Le 7 mai, légère tache purpurique.

Le 21 mai, 3/4 de cc. de sérum antidiphtérique ; le soir, placard d'urticaire qui se généralise.

La malade sort de l'hôpital le 30 mai, en bon état.

Des examens de sang pratiqués en série ont montré que le chiffre des globules rouges passait de 855 400 à 3 768 000, celui des globules blancs de 14 200 à 2 600. La leucopénie suivant le choc anaphylactique.

La coagulabilité du sang étudiée suivant les trois procédés de Veerordt, de Hayem, de Brissaud, après le 23 avril, fut trouvée fortement augmentée.

CONCLUSIONS

I. — A côté de la vaccination, idéale pour la prophylaxie — de la sérothérapie, curatrice, lorsque la maladie est confirmée — de la vaccinothérapie, favorable dans quelques cas — se place la protéinothérapie, médication adjuvante.

II. — Peuvent être utilisées en thérapeutique les protéines suivantes :

le plasma,	le lait peptoné,	les protéoses,
le sérum,	le lait bouilli,	les albumoses,
le sang total.		les peptones.

L'une : sérum, est très anaphylactisante ; le lait et le plasma le sont beaucoup moins, alors que les peptones et les albumoses n'ont pas cet inconvénient.

IIII — Multiples sont les indications de cette thérapeutique, quoiqu'elle soit dépourvue de spécificité ; toutes les maladies infectieuses, les fièvres éruptives, les infections graves, les affections du sang, tous les processus

hémorragiques bénéficient partiellement de la médication, et dans le groupe morbide, où l'on utilise avec succès la vaccinothérapie curative : gonococcies, staphylococcies, streptococcies, l'injection de protéines étrangères, sous une de leurs nombreuses formes thérapeutiques : peptones, lait bouilli, favorise l'action ultérieure du vaccin, en atténuant la phase neutre qui précède cette action.

IV. — D'après l'expérience des auteurs, la posologie de ces albumines peut être indiquée de la façon approximative suivante :

Pour le sérum : de 10 à 20 cm³ en injection sous-cutanée unique.

Pour le plasma : de 50 à 200 cm³ en injections intra-veineuses, pouvant être répétées trois et quatre fois.

Pour le sang total : de 10 à 40 cm³ en injections sous-cutanées ou intra-musculaires.

Le lait bouilli : de 5 à 10 cm³ tous les trois jours, en injections intra-musculaires.

Le lait peptoné : de 10 à 20 cm³ en injections intra-musculaires susceptibles d'être répétées.

La peptone pure : 10 cm³ d'une solution de peptone à 10 % dans de l'eau distillée :

— soit en injections intra-veineuses tous les deux jours, mais la réaction est violente,

— soit en injections intra-musculaires ou sous-cutanées.

V. — Le mode d'action de ces protéines est des plus obscurs : parmi toutes les hypothèses, nous nous rangeons à celle du Pr Widal, d'après laquelle les albumines agiraient en troublant l'équilibre colloïdal du plasma sanguin, cette rupture d'équilibre plasmatique déterminant la production d'une crise anticipée.

VI. — Les réactions consécutives à l'introduction parentérale de ces protéines sont variées, décrites sous le nom de choc peptonique, de maladie du lait, d'affection sérique, mais toutes en rapport avec le choc anaphylactique, lequel est d'ailleurs parfois l'aboutissant pour quelques-unes d'entre elles : sérum et lait. Très violentes après les injections intra-veineuses, qui ne sont maniables d'ailleurs qu'avec beaucoup de précautions, ces réactions sont beaucoup plus modérées en utilisant la voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

VII. — Cette méthode a une action thérapeutique variable avec chaque groupe d'affections :

antipyrétique et diminuant la durée de la maladie ou sa toxicité dans quelques maladies infectieuses ;

hémostatique, dans toutes les maladies hémorragiques ;

analgésique, dans les arthrites aiguës et pseudo-infectieuses.

VIII. — Alors que certains auteurs considèrent la protéinothérapie, comme une médication d'attente, appelée à n'être plus utilisée le jour où à chaque maladie infectieuse sera affecté un microbe, à chaque microbe, un

sérum spécifique, et aux maladies non infectieuses l'agent pathogène et le médicament spécifique, nous croyons, en nous basant sur les résultats de l'expérimentation chez l'animal, que cette méthode — représentée dans les expériences du Dr Thiroloix par le lait peptoné, semble toujours pouvoir constituer une préparation de l'organisme à l'action ultérieure spécifique.

Vu, *le Doyen* : H. ROGER

Vu, *le Président*, F. WIDAL

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden und Grigorescu (Halle). — Parenterale Zufur bestimmter Peptone. Protein und Serumarten bei Turen mit plasmafremder substraten in Bleite (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1914, p. 1281).

Arthus. — *Chimie biologique.*
— *Physiologie.*

Audain. — La Leucothérapie (*Thèse, Paris*, 1917).

Bachstez. — Milchinjektionen bei gonoblennorrhoe des auges (*Münchener Medizinische Wochensrift*, 1917, p. 1401).

Besredka. — *Anaphylaxie et antianaphylaxie.*

Bloch Marcel. — La coagulabilité sanguine : Mesure clinique (*Thèse, Paris*, 1913).

Casedevant. — De la valeur de la méthode de Fochier dans l'infection puerpérale (*Thèse, Paris*, 1913).

Culver H. — The treatment of gonorrheal infections (*The Journal of the American Association*, February 1917, p. 362).

Cary E. et Roberts. — Les injections de protéines bactériennes dans la pneumonie grippale (*Presse Médicale*, 1919, p. 307).

Cowie D. et W. Beaven. — Protéinothérapie non spécifique de la pneumonie grippale (*Presse Médicale*, 1919, p. 308).

Delaunay H. — Contribution à l'étude du rôle des acides aminés dans l'organisme animal (*Thèse, Bordeaux*, 1910).

Dompe Th. — Action des injections parentérales de lait dans les brûlures des yeux causées par l'acide sulfurique (*Société de Thérapeutique*, 9 janvier 1918).

Dorlencourt. — Contribution à l'étude des processus de défense de l'organisme. L'accoutumance (*Thèse, Paris*, 12-13).

Dufour et Crow. — Utilisation thérapeutique du choc anaphylactique dans un cas de purpura hémorragique chez une enfant de quatorze ans (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 29 mai 1914).

Florand et Malleterre. — Quelques cas de rhumatisme blennorragique traités par le virus-vaccin sensibilisé antigonococcique (*Bulletin de la S. M. H.*, 3 juillet 1914).

— A propos du traitement de la grippe (*B. S. M. H.*, 18 octobre 1918).

Gauchery. — La vaccinothérapie typhique (*Thèse, Paris*, 1913-14).

Gillot. — *Thèse, Paris*, 1919.

Grigaut et Moutier. — Essai de traitement de la grippe par la plasmothérapie (*Académie des Sciences*, 18 nov. 1918).

Jobling James. — The influence of non specifique substances on infections (*The Archives of internal medicines*, June 15 1917, p. 1042).

Joubert. — Contribution à l'étude de la médication spécifique des plaies par le sérum de cheval hyperimmunisé (*Thèse, Paris*).

Journal Médical Français, mars 1919 (*La Vaccinothérapie*).

Krausz J. — Milchbehandlung der gonorrhoe (*Deutche Medizinische Wochensrift*, 1917, p. 1017).

Labbé et Bith. — L'aminoaciderie, indice d'insuffisance hépatique (*Bulletin de la S. M. H.*, 26 juillet 1912, p. 252).

Lemonnier. — La médication leucogène (*Gazette des Hôpitaux*, mai 1919).

Lesné, Brodin et Saint-Girons. — Effets des injections intraveineuses de plasma humain, au cours de la grippe (*Presse Médicale*, 7 avril 1919, n° 20).

F. Müller. — Die Myeloishe Wirkùng der Milchinjection (*Wiener Klinishe Wochenschrift*, 1918, p. 815).

L. Müller. — Prophylaktishe Milchinjectionen bei augen operationen. Heilung der Augenblennorrhoe durch Milchinjectionen (*Wiener Klinishe Wochenschrift*, 1918, p. 933).

Netter. — Au sujet du traitement de la grippe (*Bulletin de la S. M. des H.*, 11 octobre 1918 et 18 octobre 1918).

Nolf. — Bactériothérapie et Protéinothérapie (*Presse Médicale*, 1917, p. 583).

— De l'action antithermique et anti-infectieuse des injections intraveineuses de peptone (*Compte rendu Société de Biologie*, 1916, p. 649-651).

— Des injections intra-veineuses de peptone dans le traitement de la fièvre typhoïde et d'autres états infectieux (*Archives Médicales Belges*, 1917, I).

— De l'emploi des injections intra-veineuses de peptone dans les septicémies d'origine traumatique et dans les infections graves (*Travaux de l'ambulance de l'Océan*, 1917, tome I, p. 197-216).

— Du traitement des arthrites aiguës par le salicylate de soude associé aux injections intra-veineuses de peptone (*Presse Médicale*, 1918, p. 485).

Oppenheim. — (*Wiener Klinishe Wochenschrift*, 1917, n° 48.)

Paillard et Bach. — Vaccinothérapie streptococcique (*Journal Médical Français*, mars 1919).

Potel — Un cas de guérison de septicopyohémie à streptocoques par les injections de peptone (*Presse Médicale*, 1917, p. 706).

Rathery. — Vaccinothérapie typhique (*Journal Médical Français*, mars 1919).

Ribadeau-Dumas. — Traitement des rougeoles graves par l'hémothérapie (*Bulletin de la S. M. des H.*, 1919).

Richet Ch. — *Traité de l'anaphylaxie.*

Ruth Lubliner. — Schwerer anaphylaktisher schok nach milchinjection (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1918, n° 20).

Saint-Girons. — Les albumines du sérum sanguin, au cours des maladies infectieuses. Leurs variations cycliques (*Thèse, Paris*, 1913-14).

Saxl Otto. — Anaphylaktisher anfall nach milchinjection (*Wiener Klinishe Wochenschrift*, 1918, p. 759).

Schmidt. — Protéinothérapie und parenterale Zufur von Milch (*Deutche Medizinische Wochenschrift*, 1916, p. 298).

— (*Zeitschrift für Klinishe Medizine*, 1916, p. 79.)

— Réactions humorales consécutives à l'introduction parentérale de lait.

Schmidt und Kaznelson. — Reaktion nach parenterale Zufur von Milch (*Deutche Medizinische Wochenschrift*, 1916, p. 891).

Scully F. — The reaction after intravenous injection of foreign protein (*The Journal of the Medical American Association*, t. XIX, p. 20, July 7, 1917).

Sezary. — *Tuberculinothérapie et Sérothérapie antituberculeuse.*

Van Stuke. — The present significance of the amino acides in Physiology and Pathology (*The Archives of internal medicin*, janvier 1917, p. 56).

Thiroloix. — Traitement de la grippe (*Bulletin de la S. M. des Hôp.*, 11 octobre 1918, p. 898).

Weil P. Emile. — Des injections de sérums sanguins dans les états hémorragiques (*Bulletin de la S. M. H.*, déc. 1906).

— Le traitement de l'hémophilie par la cure sérique continue (*Gazette Médicale Paris*, 1910).

Weiss A. — Kombimite Proteinkörpen — vakzinetherapie bei gonorrhoïschen komplikationen (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1917, p. 1017).

Welles Gideon and Thomas B. Osborne. — The anaphylactic reaction wilh so called proteoses of various seeds (*The Journal of infectious diseases*, 1915, p. 259).

Widal, Abrami et Brissaud. — A propos de l'utilisation thérapeutique des chocs anaphylactiques (*Bulletin de la S. M. H.*, 12 juin 1914).

— L'auto-anaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique (*Semaine Médicale*, 24 décembre 1913).

Widal et Joltrain. — Réactions d'ordre anaphylactique de l'urticaire. La crise hémoclasique initiale (*Bulletin de la S. M. H.*, 13 fév. 1914).